

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**BRONQUIOLITIS GRAVE POR VIRUS RESPIRATORIOS
EMERGENTES Y DESARROLLO POSTERIOR DE
SIBILANCIAS RECURRENTES**

TESIS DOCTORAL

TERESA DEL ROSAL RABES

Madrid, 2013

Bronquiolitis grave por virus respiratorios emergentes y desarrollo posterior de sibilancias recurrentes

Teresa del Rosal Rabes

LUGAR DE PRESENTACIÓN

Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría

LUGAR DE INVESTIGACIÓN

Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid

DIRECTORAS

Dras. D^a. Cristina Calvo Rey y D^a. M^a Luz García-García

TUTOR

Prof. Dr. D. Juan Antonio Tovar Larrucea

TRIBUNAL

Presidente: Prof. Dr. D. Jesús Argente Oliver

Miembros:

Prof. Dra. D^a. Amparo Escribano Montaner

Prof. Dr. D. David Moreno Pérez

Prof. Dr. D. Jesús Ruiz Contreras

Prof. Dr. D. Manuel Sánchez-Solís de Querol

TÍTULO A QUE OPTA

Doctor en Pediatría

FECHA DE PRESENTACIÓN

Curso 2013/14

© Teresa del Rosal Rabes, 2013
Correo electrónico: teredelrosal@yahoo.es

A mi madre
A Blanca
A Fernando

AGRADECIMIENTOS

A Cristina y M^a Luz, mis directoras de tesis, por su ánimo constante, el tiempo que han dedicado a la realización de este trabajo y todas sus ideas y sugerencias durante el mismo, de las que he aprendido muchísimo. Ha sido un placer poder trabajar con ellas.

Al personal del Servicio de Pediatría del Hospital Severo Ochoa, especialmente a las enfermeras de la consulta, por su colaboración para realizar las espirometrías y pruebas cutáneas; y a las administrativas que me ayudaron a localizar a los pacientes.

A los Dres. José Quero y Juan Antonio Tovar, tutores de esta tesis y que han hecho posible que se realizara en la Universidad Autónoma.

A Ester Ramiro, secretaria del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina, por su disponibilidad y ayuda con todos los trámites.

A María Luisa Maquedano, bibliotecaria del Hospital La Paz, por sus consejos sobre la búsqueda bibliográfica y la elaboración de documentos científicos; y su ayuda para conseguir muchos de los artículos consultados.

A mis compañeros del Hospital La Paz, por su infinita paciencia y apoyo. Especialmente a Ana Méndez, por insistir en la importancia de completar esta tesis y aconsejarme a lo largo de su realización. También a Pepa Mellado, jefa de servicio de Pediatría Hospitalaria, por su amabilidad y cercanía durante la finalización de esta tesis.

A Fernando, por estar siempre dispuesto a ayudarme, principalmente con la parte informática. A mi familia y amigos.

A los niños y padres.

RESUMEN

Introducción. La bronquiolitis es una de las principales causas de ingreso hospitalario en lactantes. El agente etiológico más frecuente es el virus respiratorio sincitial (VRS), pero muchos otros virus pueden producir bronquiolitis, incluyendo rinovirus, metapneumovirus humano, bocavirus humano, adenovirus, influenza y parainfluenza. El desarrollo de métodos moleculares ha permitido mejorar notablemente el diagnóstico microbiológico de las infecciones respiratorias en las últimas décadas.

Los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que los lactantes ingresados por bronquiolitis tienen entre el doble y el triple de riesgo de asma. Antes del desarrollo de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, la mayoría de investigaciones se centraron en el VRS. Sin embargo, varios trabajos sugieren que los niños que presentan sibilancias con las infecciones por rinovirus pueden tener más riesgo de asma. El metapneumovirus humano y el bocavirus humano se descubrieron en 2001 y 2005 respectivamente, y aún no se conoce bien su relación con el desarrollo posterior de sibilancias.

Objetivos. (1) Evaluar la evolución a medio plazo (a los 4-10 años de edad) de los niños con bronquiolitis grave por VRS, rinovirus, metapneumovirus humano y bocavirus humano, y compararla con la de niños que no han padecido bronquiolitis. (2) Estudiar la función pulmonar y la sensibilización alérgica en niños con antecedente de bronquiolitis. (3) Analizar los factores potencialmente asociados con el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma después de una bronquiolitis grave.

Métodos. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, que fue aprobado por el comité de ética del Hospital Severo Ochoa (Leganés, Madrid). Antes de la inclusión en el estudio, se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores.

Se incluyeron los niños de al menos 4 años de edad, con antecedente de ingreso por bronquiolitis por VRS, rinovirus, metapneumovirus humano o bocavirus humano, en las temporadas 2004/05 a 2008/09 en el Hospital Severo Ochoa. El diagnóstico microbiológico se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa en muestras de aspirado nasofaríngeo. Se excluyeron los pacientes con coinfecciones. Se reclutó un grupo control de niños de igual edad y sexo, ingresados en el mismo hospital en las mismas temporadas por gastroenteritis aguda, y que no habían presentado bronquiolitis en los primeros dos años de vida.

En el grupo de pacientes con bronquiolitis, se recogieron datos clínicos y

epidemiológicos a través de un cuestionario estructurado. Se realizaron pruebas cutáneas a neumoaergenos y espirometría. Los padres de los niños incluidos en el grupo control fueron entrevistados telefónicamente utilizando un cuestionario basado en el del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC).

La presencia de sibilancias recurrentes se definió como al menos tres episodios de obstrucción bronquial. El asma actual se definió como la presencia de sibilancias recurrentes, con al menos un episodio en el año previo a la inclusión en el estudio.

Los datos se analizaron utilizando el programa SPSS 20.0.

Resultados. Se incluyeron 144 casos (70 VRS, 36 rinovirus, 28 metapneumovirus humano y 10 bocavirus humano) y 144 controles.

En el grupo de pacientes con bronquiolitis, la edad media fue 161 ± 133 días en el momento del ingreso y $6,1 \pm 1,6$ años al ser incluidos en el estudio. No se encontraron diferencias entre los cuatro virus estudiados en cuanto a prematuridad, dermatitis atópica, rinitis alérgica, lactancia materna, asistencia a guardería, exposición a tabaco ni antecedentes familiares de asma o atopia. La alergia alimentaria fue más frecuente en los pacientes con rinovirus (25% frente a 9,3%, $p=0,016$). Las pruebas cutáneas fueron positivas en 47/101 pacientes (46,5%), sin encontrarse diferencias entre los cuatro virus. La prevalencia de sibilancias recurrentes y asma fue similar en los niños con pruebas cutáneas positivas y negativas. Se realizó espirometría a 69 pacientes, presentando todos $FEV_1/FVC > 80\%$, y todos menos uno $FEV_1 > 80\%$. La función pulmonar fue similar en niños asmáticos y no asmáticos.

Presentaron sibilancias recurrentes 110 de los 144 pacientes con bronquiolitis (76%), sin observarse diferencias entre los cuatro virus. La frecuencia de los episodios de sibilancias fue disminuyendo con el tiempo. Sin embargo, 46/144 (31,9%) niños presentaron asma a los 4-10 años y el 24% precisó ingreso por broncoespasmo. El riesgo de asma fue casi siete veces superior en los niños con bronquiolitis que en el grupo control (riesgo relativo [RR] 6,6; intervalo de confianza [IC] al 95% 3,1-14,1; $p < 0,0001$). Además, ninguno de los niños del grupo control precisó ingreso hospitalario por broncoespasmo.

En comparación con los niños con bronquiolitis VRS-positivo, los VRS-negativo presentaron mayor riesgo de asma (RR 1,45; IC95% 1,07-1,97; $p=0,023$) e ingreso hospitalario (29,7% frente a 17,1%, $p=0,076$). Los niños con bronquiolitis por rinovirus tuvieron mayor riesgo de asma (RR 1,82; IC95% 1,02-3,25; $p=0,042$) e ingreso (RR 2,11; IC95% 1,07-4,13; $p=0,03$) que aquellos con bronquiolitis por VRS.

Se analizaron los factores potencialmente asociados con el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma en el grupo de niños con bronquiolitis, observando que la alergia alimentaria se asociaba con sibilancias recurrentes (*odds ratio* [OR] 7,49; IC95% 1,01-61,24; $p=0,049$), y el antecedente de asma en la madre con asma actual (OR 3,11; IC95% 1,19-8,15; $p=0,017$).

Conclusiones. Las sibilancias recurrentes son frecuentes tras la bronquiolitis grave, sin existir diferencias entre VRS, rinovirus, metapneumovirus humano y bocavirus humano. Los niños con antecedente de bronquiolitis grave, principalmente aquellos con infección por virus distintos al VRS, presentan mayor riesgo de asma que los niños sin antecedente de bronquiolitis. La sensibilización a neumóalergenos es frecuente en niños con antecedente de bronquiolitis, pero no se asocia con el desarrollo de sibilancias recurrentes ni asma. En niños con antecedente de bronquiolitis grave, la alergia alimentaria se asocia con sibilancias recurrentes y el antecedente de asma en la madre con asma actual.

DESCRIPTORES

Asma; bronquiolitis viral; infecciones por Virus Sincitial Respiratorio; Rhinovirus; Metapneumovirus; Bocavirus Humano; espirometría; hipersensibilidad respiratoria

ABSTRACT

Background. Bronchiolitis is one of the leading causes of hospital admission for infants. Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common, but many other infectious agents can cause bronchiolitis, including rhinovirus, human metapneumovirus, human bocavirus, adenovirus, influenza and parainfluenza. The development of molecular methods has improved the microbiological diagnosis of respiratory infections in the last decades.

Long-term studies have demonstrated that infants hospitalized with bronchiolitis have a 2- to 3-fold increase in the risk of asthma. Prior to the development of polymerase chain reaction techniques, most research focused on RSV infections. Nevertheless, several studies suggest that infants who wheeze with rhinovirus may be at an even greater risk for asthma. Human metapneumovirus and human bocavirus were discovered in 2001 and 2005 respectively, and their relationship with subsequent wheezing is less known.

Aims. (1) To evaluate the mid-term outcome (at 4 to 10 years of age) of patients with severe bronchiolitis caused by RSV, rhinovirus, human metapneumovirus and human bocavirus and compare it with children who had not experienced bronchiolitis. (2) To study pulmonary function and allergic sensitization in former bronchiolitis patients. (3) To analyze the potential determinants of recurrent wheezing and asthma after severe bronchiolitis.

Methods. A retrospective cohort study was conducted. The study was approved by the ethics committee, Hospital Severo Ochoa (Leganés, Madrid, Spain). Prior to enrolment, informed consent was obtained from parents or legal guardians.

Children of at least 4 years of age, who had been hospitalized for bronchiolitis caused by RSV, rhinovirus, human metapneumovirus or human bocavirus from 2004/05 to 2008/09 at Hospital Severo Ochoa were included. Viral diagnosis was made by polymerase chain reaction in nasopharyngeal aspirates. Patients with multiple infections were excluded. A control group was recruited, including children of the same age and sex, who had been hospitalized during the same seasons for acute gastroenteritis, but who had not experienced bronchiolitis in the first two years.

Clinical data of children in the bronchiolitis group were collected through structured clinical interviews. Skin prick tests to inhaled allergens and spirometry were also performed. Parents from the children in the control group were telephonically interviewed using an International Study of Asthma and Allergies in Childhood-based

questionnaire.

Recurrent wheezing was defined as at least 3 episodes of bronchial obstruction. Current asthma was defined as recurrent wheezing with at least one episode occurring in the last year prior to enrolment.

Data were analyzed using SPSS 20.0 software.

Results. We included 144 cases (70 RSV, 36 rhinovirus, 28 human metapneumovirus and 10 human bocavirus) and 144 controls.

In the bronchiolitis group, mean age was 161 ± 133 days at hospital admission and 6.1 ± 1.6 years at study enrolment. There were no differences between the four bronchiolitis groups regarding prematurity, atopic eczema, allergic rhinitis, breastfeeding, day care attendance, parental smoking, family history of asthma and atopy. Food allergy was more common in rhinovirus-positive patients (25% vs. 9.3%, $p=0.016$). Skin prick tests were positive in 47/101 patients (46.5%), with no differences between the four viruses. Recurrent wheezing and asthma prevalence were similar in children with positive and negative skin prick tests. Spirometry was obtained in 69 patients, all had $FEV_1/FVC > 80\%$ and all but one $FEV_1 > 80\%$. Lung function measures were similar in asthmatic and non-asthmatic children.

Recurrent wheezing was found in 110 of 144 former bronchiolitis patients (76%). There were no differences between the four viruses, and wheezing episodes decreased over time. However, 46 of 144 bronchiolitis patients (31.9%) had asthma at age 4 to 10 and 24% required hospital admission due to bronchial obstruction. Children with bronchiolitis were nearly seven times more likely to have asthma than children in the control group (relative risk [RR] 6.6, confidence interval [CI] at 95% 3.1-14.1, $p < 0.0001$). Besides, none of the children in the control group required hospital admission for bronchial obstruction.

Compared to RSV-positive patients, RSV-negative children were at higher risk for asthma (RR 1.45, CI95% 1.01-1.97, $p=0.023$) and hospital admission (29.7% vs. 17.1%, $p=0.076$). Patients with rhinovirus bronchiolitis were at higher risk for asthma (RR 1.82, CI95% 1.02-3.25, $p=0.042$) and hospital admission (RR 2.11, CI95% 1.07-4.13, $p=0.03$) than those with RSV infection.

An analysis of risk factors for the development of recurrent wheezing and asthma on the whole bronchiolitis group showed that food allergy was associated with recurrent wheezing (*odds ratio* [OR] 7.49, CI95% 1.01-61.24, $p=0.049$), whereas maternal asthma was associated with current asthma (OR 3.11, CI95% 1.19-8.15, $p=0.017$).

Conclusions. Recurrent wheezing is common after a severe bronchiolitis, with no differences between RSV, rhinovirus, human metapneumovirus and human bocavirus. Former bronchiolitis patients, mainly those with non-RSV infection, are at higher risk of asthma than children who had not experienced bronchiolitis. Allergic sensitization to inhaled allergens is common in former bronchiolitis patients, but it is not associated with the development of recurrent wheezing or asthma. In children with bronchiolitis, food allergy is associated with recurrent wheezing, and maternal asthma with current asthma.

DESCRIPTORS

Asthma; bronchiolitis, viral; Respiratory Syncytial Virus infections; Rhinovirus; Metapneumovirus; Human Bocavirus; spirometry; respiratory hypersensitivity

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE TABLAS.....	pág. 19
LISTA DE FIGURAS.....	pág. 21
ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS.....	pág. 23
1. Introducción.....	pág. 25
2. Objetivos.....	pág. 63
3. Pacientes y métodos.....	pág. 67
4. Resultados.....	pág. 83
5. Discusión.....	pág. 127
6. Conclusiones.....	pág. 155
7. Referencias.....	pág. 159
ANEXOS.....	pág. 187
ÍNDICE ANTROPONÍMICO.....	pág. 201

ÍNDICE DETALLADO

LISTA DE TABLAS	19
LISTA DE FIGURAS.....	21
ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS	23
I. INTRODUCCIÓN	25
1. Bronquiolitis	27
Concepto	27
Epidemiología.....	27
Etiología	29
Manifestaciones clínicas	30
2. Virus respiratorios	31
Virus respiratorio sincitial	31
Rinovirus	34
Metapneumovirus humano	35
Bocavirus	37
Influenza	38
Parainfluenza	40
Adenovirus.....	40
3. Asma	41
Concepto	41
Epidemiología.....	41
Etiología y fisiopatología	43
<i>Factores dependientes del huésped</i>	<i>43</i>
<i>Factores ambientales.....</i>	<i>49</i>
Manifestaciones clínicas y diagnóstico	54
4. Relación entre bronquiolitis y asma	57
Virus respiratorio sincitial	58
Rinovirus	59
Metapneumovirus.....	60
Bocavirus y otros virus.....	60
5. Justificación del estudio.....	61
II. OBJETIVOS.....	63
1. Objetivo principal	65
2. Objetivos secundarios.....	65
III. PACIENTES Y MÉTODOS	67
1. Diseño del estudio	69

2. Ámbito del estudio	69
3. Sujetos de estudio	71
4. Grupo control	75
5. Recogida de datos y determinaciones	75
5.1. Identificación del paciente	75
5.2. Datos demográficos y clínicos.....	76
5.3. Estudio de función respiratoria	76
5.4. Estudio de sensibilización a neumóalergenos	77
6. Definición de las variables	78
6.1. Variables estudiadas en el grupo de pacientes.....	78
6.2. Variables estudiadas en el grupo control.....	80
7. Análisis estadístico	80
IV. RESULTADOS	83
1. Descripción general de la serie.....	85
1.1. Características epidemiológicas.....	85
<i>Distribución de los casos</i>	85
<i>Edad.....</i>	85
<i>Sexo.....</i>	87
<i>Antecedentes personales</i>	87
<i>Antecedentes familiares.....</i>	89
<i>Factores sociales y ambientales.....</i>	90
1.2. Función pulmonar y sensibilización alérgica	96
1.3. Síntomas respiratorios e ingresos.....	101
<i>Síntomas respiratorios.....</i>	101
<i>Ingresos por causa respiratoria.....</i>	105
<i>Tratamiento de mantenimiento.....</i>	106
2. Comparación con grupo control.....	108
2.1. Características epidemiológicas.....	108
2.2. Síntomas respiratorios e ingresos.....	109
3. Comparación de pacientes con bronquiolitis VRS positivo frente a VRS negativo.....	113
3.1. Características epidemiológicas.....	113
3.2. Síntomas respiratorios e ingresos.....	116
4. Evolución comparativa por virus	120
4.1. Rinovirus en comparación con VRS.....	120
4.2. hMPV en comparación con VRS.....	121
4.3. HBoV en comparación con VRS	121
4.4. hMPV en comparación con rinovirus.....	122
4.5. HBoV en comparación con rinovirus	122
4.6. HBoV en comparación con hMPV	123

5. Factores relacionados con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y asma	123
5.1. Sibilancias recurrentes.....	123
5.2. Asma.....	126
V. DISCUSIÓN	127
1. Características epidemiológicas de los pacientes y los controles	130
2. Función pulmonar y sensibilización alérgica.....	138
2.1. Espirometría.....	138
2.2. Pruebas cutáneas.....	140
3. Evolución global de los pacientes y comparación con grupo control.....	142
4. Pacientes con bronquiolitis por virus respiratorio sincitial	147
5. Pacientes con bronquiolitis por otros virus	148
Rinovirus	150
Metapneumovirus.....	152
Bocavirus	152
Otros agentes etiológicos.....	153
VI. CONCLUSIONES	155
VII. REFERENCIAS.....	159
VIII. ANEXOS.....	187
ANEXO A: EVALUACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	189
ANEXO B: DOCUMENTO DE INFORMACIÓN A LOS PADRES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	191
ANEXO C: CUESTIONARIO CLÍNICOEPIDEMIOLÓGICO REALIZADO EN EL GRUPO DE CASOS ...	195
ANEXO D: CUESTIONARIO ISAAC ORIGINAL.....	197
ANEXO E: CUESTIONARIO ISAAC MODIFICADO PARA EL PRESENTE ESTUDIO Y REALIZADO EN EL GRUPO CONTROL.....	199
IX. ÍNDICE ANTROPONÍMICO	201

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Comparación de características basales de pacientes con infección por hMPV, temporadas 2001/02 a 2003/04 frente a 2004/05 a 2008/09.....	pág. 74
Tabla 2	Antecedentes familiares de los pacientes con bronquiolitis.....	pág. 89
Tabla 3	Resultados de espirometría basal en pacientes con bronquiolitis.	pág. 96
Tabla 4	Resultados de espirometría basal en pacientes con bronquiolitis, asmáticos frente a no asmáticos	pág. 98
Tabla 5	Resultados de espirometría tras broncodilatador en pacientes con bronquiolitis, asmáticos frente a no asmáticos.....	pág. 98
Tabla 6	Número de pacientes con sibilancias en cada año posterior a la bronquiolitis.....	pág. 103
Tabla 7	Número de episodios de sibilancias al año.....	pág. 104
Tabla 8	Riesgo relativo de asma según el virus causante de la bronquiolitis.....	pág. 111
Tabla 9	Comparación de características de pacientes VRS positivo y VRS negativo.....	pág. 113
Tabla 10	Comparación de antecedentes familiares de pacientes VRS positivo y VRS negativo.....	pág. 114
Tabla 11	Comparación de factores sociales y ambientales de pacientes VRS positivo y VRS negativo.....	pág. 115
Tabla 12	Síntomas respiratorios e ingresos, hMPV frente a VRS.....	pág. 121
Tabla 13	Síntomas respiratorios e ingresos, hMPV frente a rinovirus.....	pág. 122
Tabla 14	Síntomas respiratorios e ingresos, HBoV frente a rinovirus.....	pág. 122
Tabla 15	Síntomas respiratorios e ingresos, HBoV frente a hMPV.....	pág. 123
Tabla 16	Comparación de pacientes con sibilancias recurrentes y sin ellas.	pág. 124
Tabla 17	Factores relacionados con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes (análisis univariante).....	pág. 125
Tabla 18	Factores relacionados con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes (análisis multivariante).....	pág. 125
Tabla 19	Comparación de pacientes asmáticos y no asmáticos.....	pág. 126

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Patrón epidemiológico de infecciones respiratorias de vías bajas en Vanderbilt (Nashville, EEUU).....	pág. 28
Figura 2	Representación esquemática del virus respiratorio sincitial.....	pág. 32
Figura 3	Representación esquemática del rinovirus.....	pág. 34
Figura 4	Nomenclatura de los virus influenza A.....	pág. 38
Figura 5	Interacciones genética-ambiente en el asma.....	pág. 45
Figura 6	Diagnóstico de los componentes de asma.....	pág. 54
Figura 7	Etiología de bronquiolitis en temporadas 2004/05-2008/09.....	pág. 71
Figura 8	Evolución de la muestra inicial.....	pág. 73
Figura 9	Distribución de los casos de bronquiolitis estudiados.....	pág. 85
Figura 10	Edad al ingreso.....	pág. 86
Figura 11	Edad en el momento del estudio.....	pág. 86
Figura 12	Distribución por sexo de los pacientes con bronquiolitis.....	pág. 87
Figura 13	Antecedente de prematuridad de los pacientes con bronquiolitis.....	pág. 87
Figura 14	Dermatitis atópica en los pacientes con bronquiolitis.....	pág. 88
Figura 15	Rinitis en los pacientes con bronquiolitis.....	pág. 88
Figura 16	Alergia alimentaria en los pacientes con bronquiolitis.....	pág. 89
Figura 17	Convivencia con hermanos menores de 5 años en el momento de la bronquiolitis.....	pág. 90
Figura 18	Asistencia a guardería.....	pág. 90
Figura 19	Exposición a tabaco al realizar el estudio (padre fumador).....	pág. 91
Figura 20	Exposición a tabaco al realizar el estudio (madre fumadora).....	pág. 91
Figura 21	Exposición a tabaco durante la bronquiolitis (padre fumador).....	pág. 92
Figura 22	Exposición a tabaco durante la bronquiolitis (madre fumadora).....	pág. 92
Figura 23	Exposición a tabaco durante el embarazo.....	pág. 93
Figura 24	Exposición a animales en domicilio en el momento de la bronquiolitis.....	pág. 93
Figura 25	Tipo de animal en domicilio en el momento de la bronquiolitis....	pág. 94
Figura 26	Administración de vitamina D en el primer año de vida.....	pág. 94
Figura 27	Tipo de lactancia.....	pág. 95
Figura 28	Duración de lactancia materna.....	pág. 95
Figura 29	FEV ₁ basal.....	pág. 96
Figura 30	FVC basal.....	pág. 97
Figura 31	FEV ₁ /FVC basal.....	pág. 97
Figura 32	Sensibilización a neuroalergenos.....	pág. 99
Figura 33	Prevalencia de sibilancias recurrentes y asma, casos con pruebas cutáneas positivas frente a negativas.....	pág. 100

Figura 34	Antecedente de dermatitis atópica, rinitis y alergia alimentaria, casos con pruebas cutáneas positivas frente a negativas.....	pág. 100
Figura 35	Pacientes con al menos un episodio de sibilancias tras la bronquiolitis.....	pág. 101
Figura 36	Pacientes con sibilancias recurrentes tras la bronquiolitis.....	pág. 101
Figura 37	Pacientes con síntomas intercrisis.....	pág. 102
Figura 38	Incidencia de episodios de sibilancias en cada año posterior a la bronquiolitis.....	pág. 102
Figura 39	Media de episodios de sibilancias al año.....	pág. 103
Figura 40	Pacientes con asma en el momento de realizar el estudio.....	pág. 104
Figura 41	Pacientes con episodios de sibilancias a los 8 años de edad.....	pág. 105
Figura 42	Ingresos por broncoespasmo.....	pág. 105
Figura 43	Número de ingresos por broncoespasmo.....	pág. 106
Figura 44	Uso de tratamiento de mantenimiento.....	pág. 107
Figura 45	Uso de tratamiento de mantenimiento según la etiología de la bronquiolitis.....	pág. 107
Figura 46	Antecedente de prematuridad, casos frente a controles.....	pág. 108
Figura 47	Prevalencia de al menos un episodio de sibilancias y sibilancias recurrentes, casos frente a controles.....	pág. 109
Figura 48	Prevalencia de sibilancias tempranas persistentes y asma actual, casos frente a controles.....	pág. 110
Figura 49	Pacientes con sibilancias a los 8 años de edad, casos frente a controles.....	pág. 111
Figura 50	Uso de tratamiento de mantenimiento e ingresos por broncoespasmo, casos frente a controles.....	pág. 112
Figura 51	Prevalencia de al menos un episodio de sibilancias y sibilancias recurrentes, VRS positivo frente a VRS negativo.....	pág. 116
Figura 52	Síntomas intercrisis y uso de tratamiento de mantenimiento, VRS positivo frente a VRS negativo.....	pág. 117
Figura 53	Incidencia de episodios de sibilancias en cada año posterior a la bronquiolitis, VRS positivo frente a VRS negativo.....	pág. 118
Figura 54	Media de episodios de sibilancias al año, VRS positivo frente a VRS negativo.....	pág. 118
Figura 55	Prevalencia de asma e ingresos por broncoespasmo, VRS positivo frente a VRS negativo.....	pág. 119
Figura 56	Síntomas respiratorios e ingresos, rinovirus frente a VRS.....	pág. 120
Figura 57	Sibilancias recurrentes y asma, VRS frente a HBoV.....	pág. 121

ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALSPAC	<i>Avon Longitudinal Study of Parents And Children</i>
ANOVA	Análisis de la varianza
API	Índice predictivo de asma (<i>Asthma Predictive Index</i>)
APV	Metapneumovirus Aviar
ARN	Ácido ribonucleico
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
DS	Desviación estándar
°C	Grados Celsius
COAST	<i>Childhood Origins of ASThma study</i>
Cols.	Colaboradores
Δ	Variación
ECRHS	<i>European Community Respiratory Health Survey</i>
EISL	Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes
FEF₅₀	Máximo flujo espiratorio al 50% de la capacidad vital forzada
FeNO	Fracción de óxido nítrico exhalado
FEV₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FVC	Capacidad vital forzada
g	Gramos
GSTP1	Glutación-S-transferasa P1
GWAS	Estudios de asociación en genoma completo (<i>genome-wide association studies</i>)
H	Hemaglutinina
HBoV	Bocavirus humano
hMPV	Metapneumovirus humano
HPIV	Virus parainfluenza
IC	Intervalo de confianza
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular-1
IgE	Inmunoglobulina E
IL	Interleuquina
IL1RN	Antagonista del receptor de interleuquina-1
IMC	Índice de masa corporal
ISAAC	Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>)
kDa	Kilodalton
LCPUFA	Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
mcg	Microgramos

mg	Miligramos
ml	Mililitros
mm	Milímetros
MMP-8	Metaloproteinasa 8 de la matriz
N	Neuraminidasa
NHANES	Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (<i>National Health And Nutrition Examination Survey</i>)
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RESPIR	Registro y análisis Epidemiológico de las Sibilancias y el asma en la Población Infantil de la Ribera
RR	Riesgo relativo
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
TGFβ1	Factor de crecimiento transformante beta-1
Th	Células T colaboradoras
Treg	Células T reguladoras
TSLP	Linfopoyetina estromal tímica
VRS	Virus respiratorio sincitial

I. INTRODUCCIÓN

1. Bronquiolitis

Las infecciones respiratorias virales son universales en los primeros años de vida y pueden producir sibilancias hasta en el 50% de los niños¹. Dentro de ellas, la bronquiolitis es la enfermedad con sibilancias más frecuente de la infancia².

Concepto

Clásicamente se define como el primer episodio de dificultad respiratoria de comienzo agudo con signos previos de infección de vías respiratorias altas en niños menores de 24 meses, aunque preferentemente se da en menores de un año³. Representa la infección de vías respiratorias bajas más frecuente en lactantes y se caracteriza por inflamación aguda, edema y necrosis del epitelio de la pequeña vía aérea, aumento en la producción de secreciones respiratorias y broncoespasmo⁴.

Epidemiología

Constituye la causa de ingreso hospitalario más frecuente en el primer año de vida⁵. Además, en las últimas décadas se ha observado un aumento de las tasas de ingreso por bronquiolitis, que actualmente se encuentran en torno al 1-3,5% de los niños menores de 2 años. El riesgo de ingreso en el primer año de vida es aproximadamente 4-6 veces mayor que en el segundo año. Las tasas son mucho más altas en pacientes con factores de riesgo, llegando al 20% en prematuros que precisaron ventilación mecánica. Se estima que menos del 10% de las bronquiolitis precisan ingreso, aunque este cálculo procede de un único estudio basado en la revisión de bases de datos del sistema sanitario de Estados Unidos⁶⁻¹⁰. Se consideran factores de riesgo de infección grave la edad inferior a 6 semanas, prematuridad, enfermedad pulmonar crónica del prematuro, cardiopatía congénita, enfermedades neurológicas e inmunodeficiencias¹¹. Los fallecimientos por bronquiolitis son excepcionales, con tasas de aproximadamente 2 por cada 100 000 recién nacidos vivos. La tasa de mortalidad es significativamente mayor en prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional y peso inferior a 1500 g, pero globalmente la mayoría de fallecimientos ocurren en lactantes de 1 a 3 meses nacidos a término con peso normal^{12,13}.

La bronquiolitis presenta un patrón estacional que depende de la circulación de los diferentes virus que pueden causarla (Figura 1).

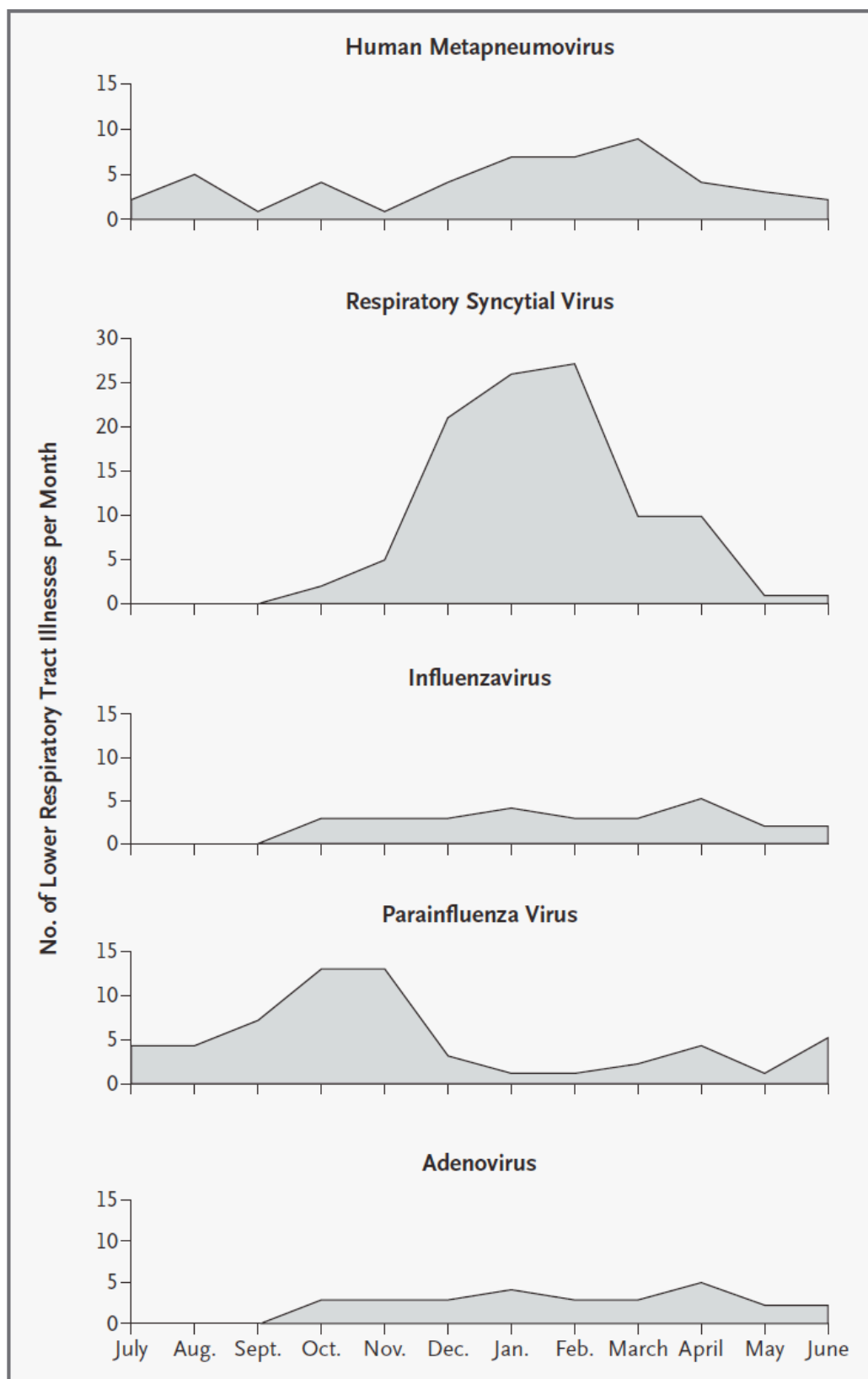


Figura 1. Patrón epidemiológico de infecciones respiratorias de vías bajas en Vanderbilt (Nashville, EEUU). Reproducido de referencia¹⁴

En España, las epidemias de virus respiratorio sincitial (VRS) suelen comenzar en septiembre u octubre, alcanzar el máximo en enero y terminar entre febrero y abril¹⁵. Recientemente se ha observado que la actividad del VRS depende no sólo de la temperatura ambiental sino también de otras condiciones meteorológicas como la presión atmosférica y la humedad¹⁶.

El metapneumovirus humano (hMPV) también presenta epidemias estacionales de forma posterior al VRS, alcanzando su máxima incidencia en marzo¹⁴. El rinovirus presenta un patrón muy distinto, con circulación durante todo el año y picos al inicio del otoño y en primavera^{17,18}.

El bocavirus humano (HBoV) circula también a lo largo de todo el año pero predomina en invierno¹⁹.

La gripe presenta en España ondas epidémicas de unas 12 semanas de duración, con un pico de máxima actividad habitualmente entre final de diciembre y principio de enero²⁰.

La distribución temporal del virus parainfluenza (HPIV) es compleja, ya que cada serotipo se distribuye de forma distinta: el HPIV-1 y el HPIV-2 presentan picos en otoño, cada 2 años el HPIV-1 y de forma anual el HPIV-2, mientras que el HPIV-3 presenta picos anuales en primavera²¹. La epidemiología del HPIV-4 no se conoce exactamente, unos autores han descrito un patrón con predominio en otoño-invierno^{22,23}, mientras que otros no han identificado diferencias estacionales²⁴. En España, la mayoría de casos de infección por HPIV aparecen entre mayo y septiembre²⁵.

El adenovirus circula a lo largo de todo el año, pero las epidemias aparecen fundamentalmente en invierno y al principio de la primavera²⁶.

Etiología

La bronquiolitis puede ser causada por múltiples agentes infecciosos. La mayoría de estudios sobre su etiología se han realizado en pacientes hospitalizados, y muchos no detallan claramente los criterios diagnósticos de bronquiolitis aguda, siendo frecuente que no se excluyan casos con episodios previos de sibilancias. El espectro de virus estudiado y los métodos empleados también son muy variables en los distintos estudios. La introducción de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en los últimos años ha permitido llegar al diagnóstico etiológico en un mayor número de casos

e identificar como agentes causales nuevos virus no reconocidos previamente (hMPV, HBoV)¹⁰.

En todas las series publicadas, el VRS es el agente causal más frecuente de bronquiolitis aguda, representando aproximadamente el 55-60% de los casos. Los mayores porcentajes de VRS proceden de trabajos realizados en lactantes ingresados de menor edad. Otros virus identificados con frecuencia son rinovirus (10-30%), hMPV (3,5-21%), adenovirus (2-14%), HBoV (7-10%), influenza (2-10%) y parainfluenza (0,5-7%). Entre el 9 y el 33% de los casos, se identifica más de un virus en las muestras respiratorias estudiadas, indicando coinfección^{10,25,27-31}. Las diferencias en los perfiles etiológicos en los distintos trabajos pueden reflejar las variaciones geográficas y temporales en la distribución de los distintos virus respiratorios, aunque en parte se deben también a cambios en la búsqueda selectiva de determinados virus¹⁰.

Manifestaciones clínicas

La bronquiolitis se presenta habitualmente con rinitis, dificultad respiratoria, tos, rechazo de la alimentación, irritabilidad y apneas en lactantes pequeños, junto con sibilancias y/o subcrepitantes en la auscultación. El diagnóstico de la bronquiolitis aguda se basa en estas características clínicas, que no permiten diferenciar el agente etiológico. En cualquier caso, el diagnóstico microbiológico apenas influye en el manejo agudo del paciente¹⁰.

Los estudios que han comparado las bronquiolitis producidas por VRS frente al total de las producidas por otros virus han descrito que los casos por VRS precisan más frecuentemente oxigenoterapia, presentan ingresos más largos y tienen mayor frecuencia de ingreso en cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica. La edad al ingreso es menor en los casos producidos por VRS, pero la presencia de factores de riesgo para bronquiolitis grave es menor en este grupo, en probable relación con el uso de profilaxis específica con palivizumab^{32,33}.

Otros trabajos han comparado bronquiolitis por VRS con bronquiolitis por rinovirus, describiendo menor duración total de la clínica en los casos producidos por rinovirus y menor edad y saturación de oxígeno en los casos por VRS^{28,34}.

El impacto de la coinfección por diferentes virus sobre la gravedad de la bronquiolitis es controvertido. Dos estudios retrospectivos describieron un riesgo de ingreso en cuidados

intensivos 2-10 veces mayor en pacientes coinfectados. Uno de estos trabajos analizó exclusivamente las coinfecciones VRS-hMPV y el otro múltiples virus respiratorios^{35,36}. Sin embargo, otros estudios no han confirmado estos hallazgos, describiendo una gravedad similar en niños con infecciones únicas y coinfecciones³⁷⁻⁴⁰.

2. Virus respiratorios

Virus respiratorio sincitial

El VRS fue aislado en 1956⁴¹, y recibe su nombre de su tendencia a formar sincitios en cultivos tisulares⁴². Tras su descripción inicial, varios estudios seroepidemiológicos demostraron que el VRS era la causa más importante de infecciones respiratorias de vías bajas en los primeros años de la vida⁴³⁻⁴⁶.

El VRS pertenece a la familia de los *Paramyxoviridae*, que incluye múltiples virus que causan una importante morbilidad en la edad pediátrica (sarampión, parotiditis, parainfluenza). Los *Paramyxoviridae* se dividen a su vez en dos subfamilias: *Paramyxovirinae* y *Pneumovirinae*. El VRS y el hMPV pertenecen a esta última⁴⁷.

El VRS consta de una envoltura (bicapa lipídica) derivada de la membrana plasmática celular, una nucleocápside helicoidal y un genoma (ARN de cadena sencilla) que codifica 11 proteínas, 9 estructurales y 2 no estructurales (Figura 2). Las proteínas no estructurales, NS-1 y NS-2, modulan la respuesta del huésped a la infección. Dentro de las proteínas estructurales se distinguen: la glicoproteína G, que media el anclaje el virus a las células diana; la glicoproteína F (de fusión), que es responsable de la penetración del virus en las células diana y la formación de sincitios; las proteínas N, P y L de la nucleocápside; la proteína M de la matriz, importante para la estructura viral; las proteínas reguladoras M2-1 y M2-2 y la proteína hidrofóbica pequeña (SH). Las proteínas F y G confieren al virus sus características antigénicas e inducen la síntesis de anticuerpos neutralizantes⁴⁸.

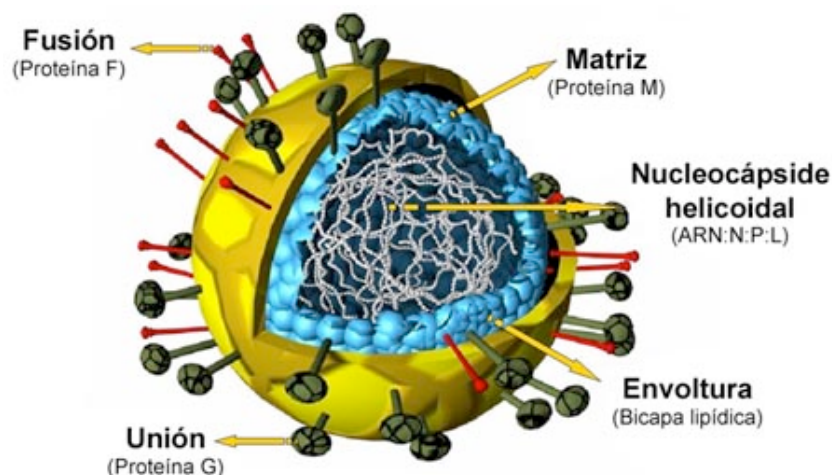


Figura 2. Representación esquemática del VRS. Reproducido de:
<http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/periodico/rsv/estructura.html>

Todas las cepas de VRS pertenecen a un solo serotipo. Sin embargo, existen dos subgrupos (A y B), con diferencias antigénicas y genéticas principalmente en la proteína G. Además existe una considerable variación antigénica dentro de cada subgrupo. Estas diferencias contribuyen a la capacidad del VRS de producir reinfecciones a lo largo de toda la vida^{49,50}.

Actualmente, el VRS es el patógeno más importante asociado con infección respiratoria aguda de vías bajas en la infancia a nivel mundial, constituyendo el principal agente etiológico de bronquiolitis y neumonía en la población pediátrica^{51,52}. La mayoría de los niños se infectan por VRS durante su primera temporada epidemiológica, siendo esta infección la causa más frecuente de ingreso hospitalario de lactantes en países industrializados⁵³. Se estima que la tasa de ingreso por bronquiolitis asociada a VRS en España y Europa se sitúa en torno a 20-30 casos por 1 000 niños menores de un año, con una tasa de mortalidad de 2 por cada 100 000 nacidos vivos. Estudios realizados en Estados Unidos muestran cifras similares. La mayor proporción de ingresos aparece en los menores de 6 meses⁵⁴⁻⁶².

El cuadro clínico asociado a las infecciones por VRS varía con la edad. La infección primaria entre las 6 semanas y los 2 años de vida es con frecuencia sintomática, aunque el espectro de manifestaciones varía desde una infección leve de vías respiratorias altas a una bronquiolitis o neumonía graves⁵⁷. El cuadro clínico suele comenzar con síntomas

de vías aéreas superiores (congestión nasal, rinorrea), pudiendo progresar la infección a vías aéreas inferiores produciendo tos, sibilancias y aumento de trabajo respiratorio⁵². Dentro de los pacientes con bronquiolitis, la etiología por VRS representa un factor de riesgo independiente de infección grave³³. Al aumentar la edad, disminuye la afectación de las vías respiratorias inferiores, siendo las infecciones en los niños en edad escolar habitualmente leves^{63,64}.

Varios factores se han asociado con mayor riesgo de infecciones graves por VRS: edad inferior a 6 meses, prematuridad (especialmente en aquellos niños de menor edad gestacional o si se acompaña de enfermedad pulmonar crónica), inmunodeficiencias, cardiopatías congénitas, síndrome de Down, tabaquismo pasivo, convivencia con hermanos en edad escolar y condiciones de hacinamiento⁶⁵⁻⁷³. Los mecanismos que contribuyen a una mayor gravedad de la infección en estos pacientes no se conocen completamente, pero probablemente estén relacionados con alteraciones en las respuestas fisiológicas e inmunológicas a las infecciones respiratorias¹¹. En los recién nacidos prematuros menores de 32 semanas se produce una menor transferencia placentaria de inmunoglobulina G, por lo que al nacimiento presentan una hipogammaglobulinemia que en la mayoría persiste a los 6 meses de edad cronológica⁷⁴. En los prematuros con enfermedad pulmonar crónica se produce un aumento en la reactividad vascular y edema pulmonar por múltiples mecanismos⁷⁵. En pacientes con cardiopatía el mayor riesgo se ha relacionado con su mayor exposición al virus en el medio hospitalario y la escasa capacidad de aumentar el gasto cardiaco en respuesta a la infección⁶⁹. En el caso del síndrome de Down pueden coexistir distintos mecanismos fisiopatológicos: presencia de cardiopatía congénita, hipertensión pulmonar, tendencia a la apnea por alteraciones en la vía aérea superior, disminución de la función pulmonar al nacimiento y alteraciones en la respuesta inmunitaria⁷⁰. Sin embargo, la mayoría de pacientes que precisan ingreso a causa de infecciones por VRS no presentan factores de riesgo, incluso en los casos más graves con ingreso en cuidados intensivos^{33,61,62,65,76}.

Rinovirus

Pertenece a la familia de los picornavirus, que recibe su nombre por el pequeño tamaño de los virus y es la responsable del mayor número de casos de infección vírica en humanos⁷⁷. La estructura del rinovirus es sencilla, con un genoma de ARN de cadena única y una cápside icosaédrica (Figura 3). Las variaciones antigénicas en las proteínas de la cápside dan lugar a más de 100 serotipos distintos⁷⁸. La mayoría de rinovirus se adhieren a la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), presente en el epitelio respiratorio⁷⁹. Tradicionalmente, los serotipos de rinovirus se clasificaban en dos especies, A y B⁸⁰. Recientemente se ha descrito un nuevo grupo genético, denominado rinovirus C⁸¹, que parece clínicamente muy significativo y podría ser responsable de una proporción importante de los ingresos por infecciones por rinovirus^{18,82}.

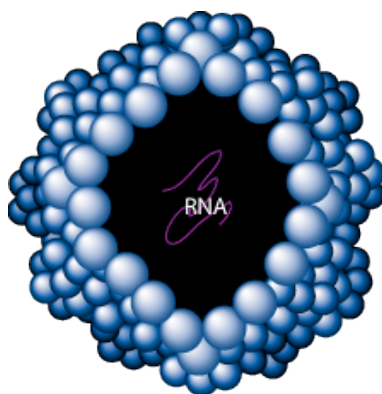


Figura 3. Representación esquemática del rinovirus. Reproducido de:
<http://www.scq.ubc.ca/rhinovirus-an-unstoppable-cause-of-the-common-cold/>

El rinovirus es el patógeno más frecuentemente asociado con infecciones respiratorias agudas en todos los grupos de edad⁸³ y el agente causal de aproximadamente la mitad de casos de catarro común⁸⁴. Hasta el 30% de los ingresos relacionados con síntomas respiratorios en niños menores de 5 años se debe al rinovirus, lo que representa aproximadamente 5 ingresos por cada 1 000 niños⁸⁵.

Tras su identificación en cultivo celular en los años 50^{86,87}, se estableció el papel del rinovirus como agente causal del catarro común en niños mayores y adultos⁸⁴. Inicialmente se creyó que en personas sanas sólo producía infecciones leves y autolimitadas, lo que junto a las dificultades diagnósticas llevó a la infraestimación del

impacto real de las infecciones por este virus. Desde los años 90, gracias a la introducción de la PCR en el diagnóstico de las infecciones respiratorias, está cambiando esta imagen del rinovirus como patógeno de escasa relevancia clínica⁸⁸. La interpretación de los resultados positivos en las técnicas de PCR ha sido motivo de controversia, ya que en pacientes sintomáticos es muy frecuente la coexistencia de varios virus (hasta el 43%) y se han descrito tasas muy altas de detección del virus en individuos asintomáticos (hasta el 40-68% en niños pequeños). Sin embargo, varias observaciones demuestran la relevancia clínica de la detección de rinovirus por PCR: las tasas de detección son mayores en pacientes con síntomas respiratorios, la prevalencia de infecciones persistentes o recurrentes en estudios que han genotipado completamente el virus es baja, y la detección del virus se ha correlacionado con respuesta inmune sistémica en niños. Todos estos hechos contradicen la idea de que la detección de rinovirus por PCR en pacientes asintomáticos corresponde a ácidos nucleicos residuales de infecciones respiratorias pasadas. En cambio, apoyan que la detección de material genético de rinovirus refleja verdaderas infecciones respiratorias, con o sin síntomas⁸⁹.

En niños mayores y adultos el rinovirus es la causa más frecuente de catarro común⁸⁴. También puede producir otitis media aguda, infecciones de vías aéreas inferiores, bronquiolitis y neumonía⁹⁰, y representa el desencadenante más frecuente de las exacerbaciones asmáticas^{91,92}. Tanto la prevalencia como la gravedad de las infecciones respiratorias de vías bajas por rinovirus aumentan en pacientes de riesgo, especialmente en lactantes y niños pequeños con patología pulmonar, incluyendo displasia broncopulmonar, asma y fibrosis quística⁹⁰.

Metapneumovirus humano

El hMPV es un virus ARN perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumovirinae*. La subfamilia a su vez se divide en dos géneros: *Pneumovirus* (al que pertenece el VRS) y *Metapneumovirus*⁴⁷.

En el año 2001 el grupo holandés de van den Hoogen comunicó el descubrimiento de un nuevo patógeno respiratorio. Habían aislado un paramixovirus previamente no conocido en muestras de aspirado nasofaríngeo de 28 niños con síntomas de infección respiratoria

en meses de invierno, al que propusieron denominar metapneumovirus humano. Hasta ese momento, el único agente patógeno del género *Metapneumovirus* era el metapneumovirus aviar (APV), causante de infecciones respiratorias en aves. Por el contrario, el hMPV no puede infectar aves⁹³. Su genoma es una cadena única de ARN que codifica 9 proteínas y que se diferencia del de los *Pneumovirus* por un posicionamiento distinto de los genes y por carecer de las proteínas NS-1 y NS-2^{93,94}. Existen dos subgrupos genéticos de hMPV, A y B, cada uno a su vez dividido en 2 linajes genéticos⁹⁵.

Las infecciones por hMPV ocurren en epidemias anuales al final del invierno y principio de la primavera en localizaciones templadas. La temporada de hMPV se solapa con la de VRS y gripe, aunque el pico de hMPV suele ocurrir 1-2 meses después del pico de VRS. Estas epidemias aparecen todos los años, aunque con intensidad distinta en cada temporada^{14,96}.

En la mayoría de estudios de niños con infección respiratoria aguda, el porcentaje de detección de hMPV oscila entre el 6 y el 12%^{40,97-99}. La detección del virus en pacientes asintomáticos no es frecuente. Las infecciones por hMPV afectan fundamentalmente a lactantes menores de un año⁹⁷. A la edad de 5 años, prácticamente el 100% de los niños han estado expuestos al virus. A pesar de que su existencia se conoce sólo desde hace unos años, los estudios seroepidemiológicos muestran que lleva al menos medio siglo circulando en humanos⁹³.

Clínicamente se ha relacionado fundamentalmente con infecciones del tracto respiratorio superior, bronquiolitis y exacerbaciones asmáticas. La sintomatología y la gravedad son similares a las de las infecciones por VRS^{39,40}. Los factores de riesgo de infección grave también son similares a los descritos en otros virus respiratorios: inmunodepresión, prematuridad, cardiopatías congénitas y trisomía 21¹⁰⁰⁻¹⁰².

Bocavirus

En 2005 se comunicó el descubrimiento de un virus ADN previamente no conocido, aislado de muestras nasofaríngeas obtenidas de niños con infecciones respiratorias, que fue denominado bocavirus humano (HBoV). Pertenece a la familia de los parvovirus, representando el segundo virus dentro de esta familia que produce enfermedad en humanos, tras el parvovirus B19¹⁰³.

Posteriormente este virus se denominó HBoV1¹⁰⁴, ya que entre 2009 y 2010 se identificaron otras tres especies de bocavirus humanos: HBoV2, HBoV3 y HBoV4¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Los HBoV 2-4 se han detectado principalmente en heces, pero su papel patogénico no está claro. Hay algunos datos que relacionan el HBoV2 con casos de gastroenteritis aguda, pero muy pocos sobre las implicaciones clínicas de HBoV 3 y HBoV 4¹⁰⁸. Por el contrario, existen múltiples estudios que relacionan el HBoV1 con infecciones del tracto respiratorio superior e inferior¹⁹. Realizando PCR en secreciones respiratorias, se ha encontrado ADN de HBoV1 en el 2-19% de los pacientes con infecciones respiratorias a nivel mundial, principalmente en niños de 6 a 24 meses¹⁰⁴.

Se ha cuestionado el papel patogénico del HBoV por la alta tasa de aislamiento de otros virus en la misma muestra (hasta 90%), la detección de HBoV en pacientes asintomáticos y el hecho de que el ADN se puede detectar en la nasofaringe de individuos inmunocompetentes hasta transcurridos 6 meses tras la infección aguda^{104,109-111}. A pesar de ello, existen estudios serológicos¹¹² y trabajos que comparan la detección por PCR en pacientes sintomáticos y asintomáticos^{113,114} que muestran la relación existente entre la presencia del virus y de síntomas respiratorios. Estos datos indican que es altamente probable que el HBoV1 sea un patógeno respiratorio importante en niños¹⁰⁴. Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de otras infecciones respiratorias víricas, y varían de infecciones respiratorias de vías altas leves a neumonía grave¹⁹, incluyendo episodios de sibilancias y exacerbaciones asmáticas¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Se considera que los factores de riesgo para infección grave por HBoV1 son similares a los de otras infecciones respiratorias virales: patología crónica subyacente como enfermedades cardíacas y pulmonares, prematuridad, inmunodepresión y menor edad en el momento de la infección¹⁰⁴.

Influenza

Los virus influenza fueron los primeros patógenos virales que se aislaron del tracto respiratorio, en la década de 1930. Se trata de virus ARN de cadena única, pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae*. Se distinguen tres tipos antigénicos básicos (A, B y C) determinados por el material nuclear. El virus influenza tipo A presenta a su vez subtipos determinados por los antígenos de superficie hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Aunque existen 15 hemaglutininas (H1-H15) y 9 neuraminidasas (N1-N9) diferentes, sólo los subtipos H1-H3 y N1-N2 afectan de forma habitual a seres humanos. El virus influenza B sólo tiene un tipo de hemaglutinina y neuraminidasa. Para los virus influenza A se emplea una nomenclatura que incluye por este orden: tipo de virus, lugar geográfico en que se aisló por primera vez, número de la cepa, año de aislamiento y subtipo del virus¹¹⁸, Figura 4.

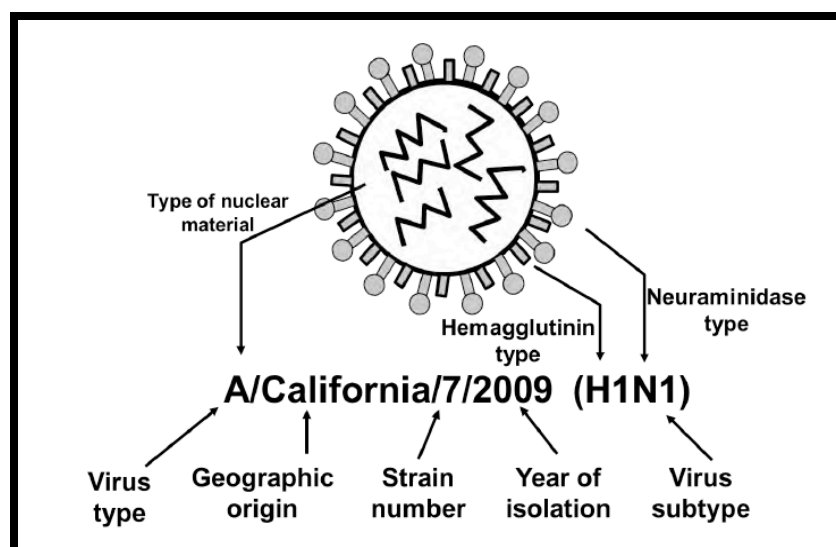


Figura 4. Nomenclatura de los virus influenza A. Reproducido de:
<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pink-slides.html>

En cada temporada gripal se producen cambios en la hemaglutinina y neuraminidasa que determinan el comportamiento epidemiológico cambiante de estos virus. Se distinguen dos tipos de cambios antigénicos: los cambios mayores o *shifts*, que ocurren tras recombinación genética y dan lugar a nuevos subtipos del virus, y los cambios menores o *drifts*, que ocurren como resultado de mutaciones puntuales. Los *shifts* ocurren sólo en los virus tipo A y pueden causar pandemias mundiales si el virus se transmite de forma eficiente de persona a persona, ya que la población expuesta carece de inmunidad frente al nuevo virus. Los *drifts* aparecen en todos los tipos de virus

influenza y pueden producir epidemias, ya que la protección inmunológica puede ser incompleta. Las últimas pandemias por influenza han ocurrido en 2009 (virus H1N1) y 1968 (virus H3N2)¹¹⁸.

El virus influenza tipo A produce enfermedad moderada y severa en todos los grupos de edad, afectando a humanos y otros animales. Las aves constituyen un reservorio importante de influenza A. El tipo B suele causar enfermedad más leve principalmente en niños, es exclusivo de seres humanos y presenta mucha menor variación antigénica que el tipo A. El tipo C es el menos frecuente y se detecta a menudo en coinfección, estando su papel patogénico aún por dilucidar¹¹⁹.

Aunque los virus circulantes cambian cada temporada, aproximadamente el 75% de las infecciones se deben a influenza A y el 25% a influenza B¹²⁰. En la temporada 2011/12, en España circularon predominantemente H3N2 e influenza B. Anualmente se producen ondas epidémicas de unas 12 semanas durante el invierno, con un pico de máxima actividad que habitualmente ocurre entre el final de diciembre y el principio de enero²⁰.

El virus influenza es muy contagioso, y se transmite por vía respiratoria. El periodo de incubación es de 1 a 4 días. Los síntomas clásicos aparecen aproximadamente en la mitad de los infectados, e incluyen inicio brusco de fiebre, tos, cefalea, mialgias y malestar general. En el niño la clínica es inespecífica, pudiendo aparecer fiebre, rinitis, faringitis, tos o síntomas digestivos. La afectación de las vías respiratorias inferiores (bronquiolitis, traqueobronquitis, neumonía) se observa principalmente en niños menores de 2 años. La fiebre es más frecuente que en infecciones por otros virus respiratorios. La principal complicación es la neumonía, habitualmente bacteriana. Otras complicaciones descritas son la otitis media, miositis, miocarditis, afectación del sistema nervioso central (encefalitis, crisis febriles, síndrome de Reye) y exacerbación de enfermedades crónicas, principalmente respiratorias.

El riesgo de complicaciones y las tasas de ingreso son más elevadas en los menores de 2 años, los mayores de 65 y las personas con enfermedades crónicas. En niños de 0 a 4 años, las tasas de ingreso son aproximadamente 100 por cada 100 000 en niños previamente sanos y 500 por cada 100 000 en aquellos con enfermedades subyacentes y en el primer año de vida. La mortalidad es muy variable, y cambia según el año, el virus circulante y el grupo de edad, ocurriendo aproximadamente el 90% de los fallecimientos en mayores de 65 años^{118,121}.

Parainfluenza

Los virus parainfluenza se descubrieron al final de los años 50 y pertenecen a la familia *Paramyxoviridae*. Son virus ARN de cadena única, y se describen 4 tipos (HPIV 1-4), cada uno con distintas características clínicas y epidemiológicas. Infectan principalmente a lactantes y niños pequeños, pero también son una causa importante de infección respiratoria en pacientes inmunocomprometidos, con enfermedades crónicas y ancianos¹²².

El periodo de incubación es de 2-7 días. HPIV 1 y 2 se asocian principalmente con laringitis aguda, siendo el HPIV 1 el agente causal más frecuente de esta entidad. Ambos pueden causar también afectación de vías respiratorias inferiores. El grupo de edad más afectado son los niños de 1 a 3 años. El HPIV 3 se relaciona con bronquitis aguda, bronquiolitis y neumonía, y es el tipo de virus parainfluenza más importante en los lactantes menores de 1 año. El HPIV 4 es menos frecuente y se dispone de menor información sobre sus características clínico-epidemiológicas, pero parece que también puede producir síntomas respiratorios en niños y adultos. La mayoría de infecciones por virus parainfluenza son leves. Los inmunocomprometidos, lactantes pequeños y ancianos presentan mayor riesgo de infecciones graves¹²². En menores de 5 años, se estiman unas tasas de ingreso de 1 por cada 1 000 niños al año. Las tasas son mayores en los lactantes menores de 6 meses y en las infecciones por HPIV 3¹²³.

Adenovirus

Los adenovirus son virus ADN de doble cadena, pertenecientes al género *Mastadenovirus* de la familia *Adenoviridae*. Se aislaron por primera vez en 1953, y actualmente se conocen 57 serotipos de adenovirus humano, que se clasifican en las especies o subgrupos A-G. Los subgrupos A y F suelen causar infección gastrointestinal, mientras que los B, C y E tienen tropismo por el aparato respiratorio. La queratoconjuntivitis epidémica está causada predominantemente por el subgrupo D. Los serotipos más frecuentemente relacionados con enfermedad son 1-5, 7, 21 y 41. En infección respiratoria en niños, predominan 1-7 y 11^{26,124}.

La mayoría de infecciones por adenovirus ocurren en los primeros 5 años de vida. En infecciones respiratorias, constituye el agente etiológico del 5-10% de los casos

pediátricos y el 1-7% de los de adultos, ocurriendo la mayoría de casos en invierno y al principio de la primavera. En niños inmunocompetentes, produce habitualmente de infecciones leves y autolimitadas, incluyendo faringitis, otitis media aguda, bronquiolitis, gastroenteritis aguda y queratonconjuntivitis. En inmunocomprometidos, principalmente receptores de transplante, es un patógeno importante relacionado con manifestaciones clínicas graves como cistitis y enteritis hemorrágicas, encefalitis, neumonitis, hepatitis, nefritis y fallo multiorgánico^{26,124}.

3. Asma

Concepto

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, con hiperreactividad bronquial frente a diferentes estímulos, que conduce a episodios recurrentes de tos, sibilancias y dificultad respiratoria. Estos episodios se asocian con una obstrucción variable al flujo aéreo durante la espiración¹²⁵. Se trata de un trastorno fenotípicamente heterogéneo, de etiología multifactorial, que resulta de interacciones complejas entre determinantes genéticos y ambientales¹²⁶.

Epidemiología

Se trata de una de las enfermedades crónicas más frecuentes a nivel mundial, afectando a todos los grupos de edad y con una prevalencia en aumento en las últimas décadas. Este aumento está asociado a una mayor tendencia atópica, y ocurre en paralelo con el incremento en otros trastornos de base alérgica, como la rinitis y el eccema¹²⁷. En algunos países llega a afectar a 1 de cada 10 adultos y 1 de cada 3 niños¹²⁶.

Al calcular la prevalencia de asma, la mayoría de estudios se han basado en cuestionarios sobre la sintomatología, lo que puede afectar a la precisión de la estimación, al utilizarse diferentes definiciones y métodos de recogida de datos que dificultan la comparación entre los diferentes estudios¹²⁶. La mayoría de estudios de prevalencia de asma en niños se basan en haber sido diagnosticados alguna vez de asma por un médico y/o en la presencia de síntomas de asma utilizando el cuestionario validado en el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC). Los estudios realizados en adultos presentan las dificultades añadidas de la valoración de la

duración de la enfermedad y los tratamientos, las exposiciones ocupacionales y ambientales, el consumo de tabaco y la presencia de comorbilidades¹²⁸. A pesar de estas limitaciones en los cálculos de prevalencia, se estima que unos 300 millones de personas padecen asma y es responsable de una de cada 250 muertes a nivel mundial¹²⁷, y que anualmente se pierden aproximadamente 16 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), que representan el 1% de los AVAD perdidos a nivel mundial, lo que pone de manifiesto la alta prevalencia y gravedad del asma¹²⁹.

El uso de cuestionarios validados y estandarizados ha permitido comparar datos sobre asma a nivel mundial. Las tasas de prevalencia más actualizadas en niños son las recogidas en el estudio ISAAC, realizado en 56 países en adolescentes de 13 a 14 años¹³⁰. En el caso de los adultos, son las obtenidas en el *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), realizado en pacientes de 20 a 44 años de edad de 25 países distintos¹³¹. Los resultados de éstos y otros estudios¹³² muestran que la prevalencia de asma es mayor en países industrializados. En Estados Unidos se ha observado un aumento entre 2001 (7,3%) y 2010 (8,4%) en todos los grupos de edad, sexos y razas. En el periodo 2008-2010, la prevalencia fue mayor en niños de 0 a 17 años que en adultos: 9,5% frente a 7,7%. Respecto a los adultos, los niños presentan mayores tasas de consultas médicas (tanto en atención primaria como en servicios de urgencias hospitalarios), tasas de hospitalización similares y menor mortalidad^{133,134}.

Comparada con el resto de países del mundo, España presenta una prevalencia media-baja¹²⁸, pero a pesar de ello es la segunda enfermedad crónica más frecuente en la población pediátrica, sólo superada por las alergias¹³⁵. Al comparar las fases I y III del estudio ISAAC, que analizaron la prevalencia de síntomas de asma en niños de 6-7 y 13-14 años procedentes de diferentes países en los periodos 1992-98 (fase I) y 1999-2004 (fase III), observamos en nuestro país un aumento en la prevalencia en el segundo periodo de estudio, principalmente en el grupo de 6-7 años¹²⁸. Si nos centramos en los datos más recientes de España, pertenecientes a la fase III del estudio ISAAC, la prevalencia global de asma es 9,9% en el grupo de 6-7 años (intervalo de confianza del 95% 9,6-10,3%) y 10,6% en los adolescentes de 13-14 años (IC 95% 10,2-10,9%). En este estudio se incluyeron pacientes procedentes de 11 áreas distintas: 4 en la costa cantábrica/atlántica, 4 en la costa mediterránea y 3 en el interior. Se observaron diferencias regionales significativas, con una mayor prevalencia en ambos grupos de edad en los pacientes procedentes de las áreas de la costa cantábrica/atlántica. En

Madrid, la prevalencia fue 9,4% (IC 95% 8,3-10,7%) en los pacientes de 6-7 años y 10,1% (IC 95% 9-11,3%) en los de 13-14 años¹³⁶.

Etiología y fisiopatología

Los dos componentes principales del fenotipo asmático son la inflamación bronquial (fundamentalmente a expensas de linfocitos T CD4 con fenotipo Th2, eosinófilos y mastocitos) y el remodelado de la vía aérea, caracterizado por cambios estructurales que afectan a la capa epitelial, subepitelial, al músculo liso y los vasos bronquiales, produciendo un engrosamiento de la pared de la vía aérea que conduce a hiperreactividad bronquial y obstrucción al flujo aéreo¹³⁷. Las células Th2 producen citoquinas como las interleuquinas (IL) 4, 5 y 13, que son mediadores proinflamatorios que conducen al aumento de inmunoglobulina E (IgE), la degranulación de los mastocitos y la inflamación eosinofílica¹³⁸. En los últimos años hay un interés creciente en el papel de las células T reguladoras (Treg) en la patogénesis del asma y las enfermedades alérgicas, por su papel en la modulación de las respuestas Th1 y Th2¹³⁹.

Los cambios fisiopatológicos que ocurren en el asma son el resultado de una compleja interacción entre factores dependientes del huésped (principalmente factores genéticos) y ambientales (alergenos, infecciones, tabaco, exposiciones ocupacionales, contaminantes ambientales). Además, aspectos del desarrollo como la maduración de la respuesta inmunológica y el momento de exposición a distintas infecciones durante los primeros años de vida se han propuesto como factores que pueden modificar el riesgo de asma en personas genéticamente predispuestas¹²⁵.

Factores dependientes del huésped

- Factores genéticos: el asma es una enfermedad en la que intervienen múltiples componentes genéticos. El objetivo de los estudios genéticos en una enfermedad de etiología tan compleja como el asma es identificar un grupo de factores genéticos que puedan predecir el riesgo de desarrollar asma (susceptibilidad) y de progresión de la enfermedad (gravedad). Los factores genéticos que se han relacionado con dichas susceptibilidad y gravedad no se limitan a un único gen, sino que se deben a múltiples variantes genéticas¹⁴⁰. Se han realizado múltiples estudios al respecto, incluyendo estudios de genes candidatos, estudios de asociación familiar, estudios de asociación en genoma completo (*genome-wide*

association studies, GWAS) y estudios de interacción genética¹⁴¹. En los estudios de genes candidatos, se han identificado más de 150 relacionados con asma o fenotipo atópico, siendo los principales *IL4*, *IL13*, *ADRB2*, *TNF*, *HLA-DRB1*, *FCER1B*, *IL4RA*, *CD4*, *HLA-DQB1* y *ADAM33*¹⁴². Los estudios de asociación familiar no han identificado *loci* asociados significativamente con el asma, ni siquiera en metanálisis, reflejando la heterogeneidad de la patología¹⁴¹. Se han realizado varios GWAS en pacientes asmáticos, incluyendo el mayor más de 10 000 casos y 16 000 controles, y que han identificado varios *loci* significativos, entre los que destaca la asociación de los polimorfismos en el *locus ORMDL3* en el cromosoma 17q21 con el asma infantil^{143–145}. Sin embargo, debido al alto grado de desequilibrio de ligamiento en esta región que abarca varios genes, aún no está claro si el gen relacionado con el mayor riesgo asmático es *ORMDL3* o es alguno de los genes vecinos, siendo necesarios análisis genéticos y funcionales más detallados¹⁴⁶. Otras regiones cromosómicas que se han relacionado con el desarrollo de asma son el *locus* del receptor de interleuquina 18 (*IL1RL/IL18R*) en el cromosoma 2q, la región del gen de la linfopoyetina estromal tímica (*TSLP*) en el cromosoma 5q22 y la interleuquina 33 (*IL33*) en el cromosoma 9p24¹⁴⁷. Mientras que la asociación del *locus ORMDL3* con la susceptibilidad al asma se ha documentado en múltiples poblaciones étnicamente diferentes, otros factores genéticos parecen variar en las distintas poblaciones estudiadas¹⁴⁷. En niños asiáticos, se ha documentado la asociación del asma con variaciones genéticas en el *locus HLA-DP*¹⁴⁸. El papel específico de los *loci* identificados por GWAS en la patogénesis del asma no se conoce aún, pero las citoquinas derivadas de las células epiteliales como la *TSLP* e *IL33* podrían promover la respuesta inmune tipo Th2 a través de la activación de receptores como *IL1RL1/IL18R* en diferentes células, como mastocitos, células Th2 y linfocitos T reguladores. Los estudios iniciales de GWAS se centraron en la susceptibilidad al asma y el asma de inicio en la infancia, por lo que no está claro si los mismos genes que contribuyen a la susceptibilidad al asma juegan también un papel en la severidad de la enfermedad, lo que se está estudiando actualmente¹⁴⁰. Por otro lado, la combinación de diferentes genes puede conllevar un aumento o una disminución en el riesgo de padecer asma. En este sentido, la combinación de variaciones genéticas en *IL4RA* e *IL13* produce un aumento significativo de la susceptibilidad de padecer asma¹⁴⁹.

Todos estos datos reflejan la gran complejidad en la genética del asma. Además, los genes asociados con el asma interactúan con factores ambientales a través de mecanismos epigenéticos que modulan su expresión (Figura 5). Esta interacción entre factores genéticos y ambientales es importante tanto en el origen de la enfermedad como en su progresión y gravedad¹⁵⁰.

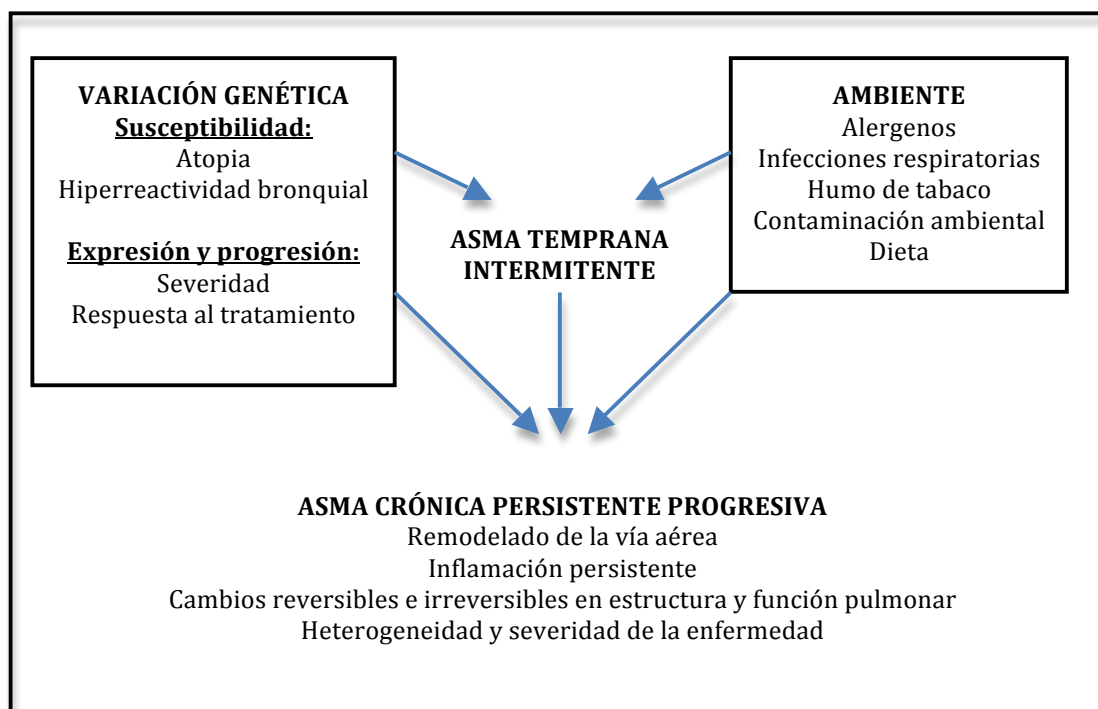


Figura 5. Interacciones genética-ambiente en susceptibilidad y gravedad de asma.
Adaptado de referencia¹⁴⁰

- Otros factores prenatales: además de los factores genéticos, otros factores prenatales pueden influir sobre el desarrollo de asma a través de distintos mecanismos: efectos directos sobre el pulmón y sistema inmune en desarrollo, interacciones entre factores genéticos fetales y maternos y el ambiente y factores epigenéticos¹⁵¹.

La exposición intraútero al humo del tabaco en hijos de madres fumadoras ha demostrado aumentar la incidencia de asma y sibilancias, tanto en los primeros años de vida como en la edad adulta¹⁵²⁻¹⁵⁶. Probablemente los efectos de la exposición a tabaco intraútero sobre el desarrollo de asma se deben a una combinación de cambios en el crecimiento pulmonar, la reactividad de la vía aérea y la alteración en las respuestas inmunes a patógenos virales¹⁵¹. Los

efectos de la exposición intraútero al humo del tabaco sobre el asma se modifican según polimorfismos en genes implicados en el metabolismo de la nicotina, como la glutatión-S-transferasa P1 (*GSTP1*). Las variaciones en el promotor o las regiones codificantes del *locus GSTP1* pueden aumentar la susceptibilidad a efectos adversos de la exposición a humo del tabaco¹⁵⁷. También influye la presencia de polimorfismos en genes implicados en la inflamación y el remodelado de la vía aérea, como el factor de crecimiento transformante beta-1 (*TGFβ1*)¹⁵⁸ y el antagonista del receptor de interleuquina-1 (*IL1RN*)¹⁵⁹.

Se han realizado múltiples estudios sobre la dieta materna durante el embarazo y el desarrollo de asma y sibilancias. La mayoría se han centrado en el consumo de vitamina E y antioxidantes, vitamina D y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA). Se ha descrito un papel protector del consumo de vitamina E en el embarazo en varios estudios observacionales, con disminución de la incidencia de asma y sibilancias^{160–162}. Sin embargo, este efecto beneficioso no se ha demostrado en un estudio aleatorizado de madres que recibieron suplementos de vitamina C y E o placebo¹⁶³. Las dietas con alto consumo de fruta y vegetales, incluyendo la dieta mediterránea, también se asocian a menor incidencia de asma, sibilancias y atopia^{164,165}. En cuanto al consumo materno de vitamina D, aunque tres estudios con un elevado número de pacientes muestran una correlación negativa entre la ingesta materna durante el embarazo y el desarrollo de sibilancias en los primeros años de vida^{166–168}, otros autores han documentado mayor riesgo de eccema y asma en los hijos de madres con niveles de 25-OH-vitamina D más altos en el embarazo¹⁶⁹ y los resultados de las revisiones sistemáticas no son concluyentes¹⁷⁰. En la actualidad se están realizando dos estudios de intervención para analizar el efecto de los suplementos de vitamina D en el embarazo sobre el desarrollo de asma y sibilancias recurrentes en los primeros 3 años de vida, que se prevé completar en 2014^{171,172}. El consumo materno durante el embarazo de LCPUFA tipo ω-3, presentes principalmente en el pescado fresco (atún, arenque, caballa, trucha, salmón), representa un factor protector en el desarrollo de enfermedades de base atópica y alérgica¹⁷³. El uso de suplementos de LCPUFA tipo ω-3 durante el embarazo podría por tanto tener un efecto beneficioso. Sin embargo, son necesarios más estudios antes de poder recomendar su uso, especialmente

ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo. Existe un interés creciente en el potencial de las modificaciones de la alimentación materna durante el embarazo y su potencial uso como medida de salud pública para disminuir la prevalencia de asma infantil, por lo que probablemente se produzcan avances en este campo en los próximos años¹⁷⁴.

La asociación entre prematuridad y asma ha sido estudiada por diferentes autores, existiendo un mayor riesgo de asma no relacionado con atopia¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Sin embargo, una limitación importante de estos trabajos es que no consideraron los factores implicados en la prematuridad. Una de las principales causas de prematuridad, la corioamnionitis¹⁷⁸, se ha relacionado con el aumento de proteínas implicadas en la inflamación y remodelado de la vía aérea del recién nacido, como la metaloproteinasa 8 de la matriz (MMP-8)¹⁷⁹. Al estudiar el riesgo de asma y sibilancias recurrentes teniendo en cuenta tanto la edad gestacional como la presencia de corioamnionitis, el mayor riesgo de sibilancias recurrentes y diagnóstico médico de asma se observó en el grupo de prematuros de menor edad gestacional (por debajo de 33 semanas) con corioamnionitis, con una *Odds Ratio* (OR) de 4 (IC95% 2-8) para sibilancias recurrentes y OR 4,4 (IC95% 2,2-8,7) para diagnóstico médico de asma, sugiriendo un efecto aditivo de estos factores¹⁸⁰.

Otros factores que se han relacionado con el desarrollo de asma, aunque los datos no son concluyentes, son la disminución de la función pulmonar al nacimiento¹⁸¹, las infecciones maternas febriles durante el embarazo^{182,183}, el consumo de paracetamol durante el embarazo¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ y la exposición prenatal a contaminantes ambientales como los hidrocarburos aromáticos policíclicos¹⁸⁷.

En conclusión, hay evidencias epidemiológicas de que múltiples factores prenatales influyen sobre la morbilidad respiratoria en los primeros años de vida. Son necesarios más estudios para conocer el impacto de estos factores a largo plazo, su interacción con otros factores postnatales y los mecanismos por los que actúan, que podrían incluir efectos sobre el desarrollo pulmonar, la inflamación (alérgica y no alérgica) y el remodelado de la vía aérea¹⁵¹.

- **Obesidad:** la relación causal entre la obesidad y el asma en niños es un tema controvertido. El aumento rápido del índice de masa corporal (IMC) en los primeros dos años de vida se ha relacionado con mayor riesgo de asma hasta los 6 años¹⁸⁸. Una revisión sistemática reciente apoya la presencia de una asociación

débil pero significativa entre obesidad y asma, que parece ser más fuerte en el caso de asma no alérgico. Aunque la naturaleza de la asociación entre obesidad y asma no está clara, los estudios prospectivos indican que el aumento de peso precede a los síntomas de asma¹⁸⁹. El exceso de grasa podría contribuir a un estado proinflamatorio, favoreciendo el desarrollo de asma¹⁹⁰. La propia obesidad condiciona efectos mecánicos sobre la fisiología pulmonar que pueden modificar la hiperreactividad de las vías aéreas conduciendo a un aumento de síntomas¹⁹¹. Además, otras comorbilidades relacionadas con la obesidad, principalmente el síndrome de apnea obstructiva del sueño y el reflujo gastroesofágico, pueden influir sobre los síntomas de asma^{192,193}. No hay estudios en niños que hayan analizado adecuadamente el impacto de la pérdida de peso en los síntomas de asma, un área de gran relevancia clínica¹⁹⁰.

- Sexo: la *ratio* de prevalencia hombre: mujer es aproximadamente 65:35 en niños, 50:50 en adolescentes y 35:65 en adultos¹⁹⁴. El sexo masculino se ha relacionado con mayor riesgo de asma en los primeros años de vida, que se mantiene en los distintos fenotipos asmáticos, tanto clasificando por gravedad como por atopia¹⁹⁵, con una OR en la mayoría de estudios en torno a 1,2-1,7 al comparar con niñas¹⁹⁶⁻¹⁹⁹. Este mayor riesgo de asma en varones se ha relacionado con diferencias en el sistema inmune, el crecimiento pulmonar y el calibre de la vía aérea: los niños presentan niveles más altos de IgE y menores flujos espiratorios máximos que las niñas^{200,201}. Sin embargo, en los estudios más recientes se ha observado cada vez menor diferencia entre sexos, que podría estar relacionada entre otros factores con un sesgo diagnóstico previo (mayor tendencia a diagnosticar asma en niños) y con el inicio más temprano de la pubertad en niñas^{202,203}. En los niños que acuden a urgencias, no se han observado diferencias por sexo en los porcentajes de ingreso, indicando una gravedad similar²⁰⁴. A partir de la pubertad, la prevalencia es mayor en el sexo femenino, representando un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma no alérgico²⁰⁵. No se conocen los factores responsables del aumento de riesgo de asma en mujeres, pero podrían estar relacionados con cambios hormonales y diferencias en las exposiciones ocupacionales²⁰⁶.
- Rinitis alérgica: la prevalencia de rinitis alérgica es muy variable en distintas zonas geográficas, pero en la mayoría se ha observado un aumento en los últimos años¹²⁸. La mayoría de pacientes con asma (tanto alérgica como no

alérgica) también presenta rinitis, y un 10-40% de los pacientes con rinitis presenta asma²⁰⁷. En niños y adolescentes, la prevalencia de rinitis alérgica aumenta con la edad²⁰⁸. En niños preescolares, la rinitis tiene una fuerte asociación con la presencia de sibilancias, asma y dermatitis atópica. La sensibilización a neumoaergenos (pólenes, ácaros del polvo) constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de rinitis en este grupo de edad²⁰⁹. La rinitis en los primeros años de vida se ha asociado tanto con asma de inicio en la infancia como con asma de comienzo en la adolescencia y la edad adulta^{210,211}. En adultos con rinitis alérgica se ha descrito un riesgo de desarrollar asma 8 veces mayor comparado con personas sin rinitis²¹². La asociación entre asma y rinitis no se explica por factores de riesgo comunes incluyendo predisposición atópica, sino que la propia rinitis constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma^{207,213}, aunque existen múltiples interacciones entre asma y rinitis a través de exposiciones ocupacionales²¹⁴. Para explicar la relación entre rinitis y asma, se ha propuesto la existencia de mecanismos que afectan a la totalidad de las vías aéreas, produciendo inflamación y migración de eosinófilos, tanto en la mucosa nasal como en las vías aéreas inferiores^{215,216}.

Factores ambientales

- Infecciones: la asociación entre las infecciones respiratorias, principalmente víricas, y las exacerbaciones asmáticas está bien documentada y aceptada²¹⁷. Aunque los datos son menos concluyentes, múltiples estudios epidemiológicos sugieren también que las infecciones respiratorias podrían tener un papel en la génesis del asma^{218,219}. Sin embargo, no está claro si las infecciones tempranas por virus producen asma o identifican a aquellos niños que ya tienen predisposición a desarrollarla. Se ha propuesto que los niños predispuestos a asma podrían tener más tendencia a las infecciones respiratorias, o a presentar síntomas más frecuentemente con dichas infecciones²²⁰. La relación entre la bronquiolitis por diferentes virus y el desarrollo de asma se expone con detalle más adelante (sección 4).
- Exposiciones ocupacionales: aproximadamente el 10% de los casos nuevos o recurrentes de asma en adultos pueden atribuirse a exposiciones en el lugar de trabajo²²¹. Las exacerbaciones se relacionan con exposición a irritantes de la vía aérea (polvo, humos), condiciones ambientales (frío, aire seco) y/o esfuerzo

físico. Los casos de nuevo diagnóstico en relación con exposiciones ocupacionales pueden originarse a través de tres mecanismos diferentes: (1) exposiciones altas a irritantes (principalmente amonio y dióxido de sulfuro), produciéndose asma por un mecanismo no inmunológico; (2) alérgenos de alto peso molecular (>10 kDa) que estimulan la producción de IgE específica; y (3) alérgenos de bajo peso molecular (<10 kDa) que actúan por mecanismos inmunológicos no bien conocidos. Prácticamente cualquier proteína que se transporte por vía aérea o producto químico altamente reactivo puede producir sensibilización y asma, habiéndose involucrado múltiples sustancias: látex, harina, polvo, productos químicos, etc. La sensibilización aparece sólo en una minoría de los trabajadores expuestos, indicando que algunos individuos tienen intrínsecamente un riesgo más alto²²²⁻²²⁴.

- Alérgenos: la sensibilización temprana en los primeros tres años de vida a alérgenos perennes (ácaros del polvo, epitelio de animales) representa un factor de riesgo importante para el desarrollo y persistencia de asma y se ha asociado con menor función pulmonar en la edad escolar. Por el contrario, la sensibilización más tardía o a alérgenos estacionales tiene una repercusión mucho menor sobre la función pulmonar²²⁵, y se asocia más con el desarrollo de rinitis que con el asma²²⁶.
- Humo del tabaco: la exposición pasiva al tabaco pre o postnatal aumenta la incidencia de asma y sibilancias en niños al menos un 20%. Un metanálisis reciente muestra un aumento de riesgo del 30-70% en la aparición de sibilancias (con mayor efecto en caso de consumo de tabaco materno postnatal en niños de edad ≤ 2 años, OR 1,7 [IC95% 1,24-2,35]), y un aumento de asma del 21-85% (con mayor efecto en caso de consumo de tabaco materno prenatal en niños de edad ≤ 2 años, OR 1,85 [IC95% 1,35-2,53]). Por este motivo, evitar el consumo de tabaco en los padres es un factor muy importante en la prevención del asma¹⁵².
- Contaminación ambiental: en cuanto a la polución del aire, está bien establecido que la exposición a corto plazo se relaciona con aumento en las consultas médicas y hospitalizaciones por asma y el uso de medicación en pacientes asmáticos^{227,228}. Sin embargo, su papel en el desarrollo de asma es más controvertido, aunque dos estudios recientes han mostrado que el riesgo de desarrollar asma en la infancia es mayor en niños expuestos a contaminación

ambiental derivada del tráfico^{229,230}.

- Factores dietéticos: existen múltiples estudios sobre la relación entre factores dietéticos y el desarrollo de asma y sibilancias. La lactancia materna, principalmente si se trata de lactancia materna exclusiva y de duración superior a 4 meses, constituye un factor protector en los primeros seis años de vida²³¹⁻²³³, pero no en edades posteriores²³⁴.

La dieta mediterránea también se ha relacionado con menor incidencia de asma y sibilancias en niños^{235,236}.

Los estudios realizados en adultos asmáticos no han demostrado beneficio en el uso de suplementos de vitamina C²³⁷, selenio²³⁸ o vitamina E²³⁹. Sin embargo, se necesitan más estudios para establecer el papel de estos suplementos en la prevención del asma en la población pediátrica.

En los países occidentales se han producido en las últimas décadas cambios en la ingesta de grasas, principalmente aumentando la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados ω -6 (margarina, aceites vegetales) y disminuyendo la ingesta de grasas saturadas (mantequilla) y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga tipo ω -3 (pescado). Se ha propuesto que el descenso en la ingesta de ácidos grasos tipo ω -3 y el aumento de ω -6 ha contribuido al aumento de enfermedades alérgicas y asma. Un posible mecanismo sería el aumento de ácido araquidónico y prostaglandina E₂, que promueven la diferenciación Th₂, aunque probablemente intervengan otros mecanismos más complejos^{174,240}. El consumo habitual de pescado se ha relacionado con un menor riesgo de asma en niños^{241,242} y adultos^{243,244}, mientras que el consumo regular de margarina se ha relacionado con un aumento de sibilancias en niños²⁴⁵ y asma en adultos²⁴⁶. Sin embargo, una revisión sistemática reciente pone de manifiesto que el nivel de evidencia de los estudios que relacionan los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta con el asma es bajo, y al realizar determinaciones de ácidos grasos comparando pacientes atópicos y no atópicos no se observa un patrón consistente de alteraciones. Los datos publicados hasta la fecha no apoyan las hipótesis que relacionan la alergia y el asma con el aumento de consumo de ω -6 y la disminución de ω -3²⁴⁷. En la actualidad no hay evidencia de que la suplementación con ω -3 mejore el control del asma^{248,249}.

La relación entre los niveles de vitamina D y el asma aún no está clara: aunque

los niveles bajos de 25(OH)-vitamina D en niños se podrían relacionar con asma más grave^{250,251}, en otros trabajos no se ha observado asociación entre niveles de vitamina D y asma²⁵². La vitamina D tiene un papel significativo en la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa. Sus efectos sobre las respuestas Th2 son complejos, y se ha documentado tanto la inhibición como la potenciación de estas respuestas²⁵³. Un mecanismo por el que la vitamina D podría influir en la patogénesis del asma es a través de la modulación de las células T reguladoras (Tregs) que actúan controlando la respuesta inmune, induciendo la secreción de interleuquina-10, con potente actividad antiinflamatoria²⁵⁴. Además, la vitamina D inhibe la función de los linfocitos B produciendo una disminución en la secreción de IgE²⁵⁵. Por otro lado, la vitamina D podría tener una relación indirecta con el desarrollo de asma a través de la asociación entre niveles bajos de vitamina D e infecciones respiratorias^{256–258}. El estudio de más de 18 000 personas incluidas en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) III mostró una asociación entre niveles plasmáticos bajos de vitamina D e infecciones respiratorias de vías altas, que se mantuvo tras ajustar por múltiples características demográficas y clínicas. La asociación fue significativamente más fuerte en pacientes asmáticos²⁵⁹. El potencial terapéutico de los suplementos de vitamina D en pacientes asmáticos se está investigando actualmente en varios ensayos clínicos que finalizarán en 2014, en los que se analiza si el uso de vitamina D en adultos asmáticos con síntomas persistentes previene las exacerbaciones al administrar la vitamina junto con corticoides inhalados a dosis bajas²⁶⁰; si la vitamina D disminuye la incidencia de infecciones respiratorias altas y exacerbaciones asmáticas en niños asmáticos y no asmáticos menores de 5 años²⁶¹ y si retrasa el tiempo hasta que se produce una primera infección respiratoria alta o una exacerbación asmática grave en adolescentes y adultos con asma²⁶². Además de determinar la eficacia del tratamiento, los estudios que se están realizando actualmente aportarán información adicional sobre la dosis y seguridad de los suplementos de vitamina D en distintos grupos de edad²⁶³. En resumen, la asociación entre factores dietéticos y el desarrollo de asma y el potencial terapéutico de los suplementos nutricionales en pacientes asmáticos no están aún bien establecidos^{263,264}.

- Hipótesis de la higiene: los resultados de varios estudios epidemiológicos, que mostraban una menor prevalencia de enfermedades atópicas y asma en niños

expuestos a otros niños en domicilio o guardería dio lugar a la denominada “hipótesis de la higiene”. En estos niños se producían más infecciones, a las que se atribuyó un efecto protector frente al desarrollo de atopia y asma^{265–268}. El mecanismo fisiopatológico propuesto fue que la menor exposición microbiana podría potenciar las respuestas tipo Th2²⁶⁹. Sin embargo, estos estudios presentan dos limitaciones importantes: en primer lugar, no analizaron directamente la presencia de infecciones respiratorias en los niños estudiados, sino sólo marcadores indirectos. En segundo lugar, el mecanismo inmunológico descrito podría justificar exclusivamente los casos de asma alérgico y parece que el efecto de las infecciones sobre la atopia y el asma es mucho más complejo y variable según la etiología y localización de la infección y el momento en que se produce^{270,271}. Estudios posteriores documentaron un aumento de prevalencia de asma en Estados Unidos en niños de raza negra en condiciones sociales desfavorables, lo que no apoya la hipótesis de la higiene como principal causa del aumento de la prevalencia de asma observada en las últimas décadas²⁷². Recientemente, algunos trabajos han sugerido que la diversidad de exposición a diferentes microorganismos sería particularmente protectora, y justificaría en gran parte la menor prevalencia de asma en niños que crecen en granjas^{273,274}.

- Exposición a animales: la influencia de la exposición temprana a animales (gato y perro) en domicilio en el desarrollo posterior de asma y alergia ha sido motivo de múltiples estudios de resultados contradictorios²⁷⁵. El estudio más reciente y amplio, que analiza datos de más de 22 000 niños, no ha observado un aumento ni disminución del riesgo de asma ni rinitis alérgica en niños expuestos a animales en los primeros años de vida²⁷⁶. Otros trabajos han descrito un efecto protector sobre la sensibilización a neumoaerergenos²⁷⁷ y el desarrollo de asma^{278,279}.
- Otros factores ambientales: la exposición a humedades y mohos en el domicilio habitual se ha relacionado con el desarrollo de asma²⁸⁰. El cambio climático también ocasiona diferentes situaciones que pueden influir en las enfermedades respiratorias incluyendo el asma: temperaturas extremas, cambios en la contaminación ambiental, inundaciones, tormentas, y cambios en la distribución temporoespacial de los alergenosen²⁸¹.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los síntomas clínicos de asma incluyen tos, sibilancias y episodios de dificultad respiratoria y/o disnea y no son específicos de la enfermedad²⁸². El diagnóstico puede ser difícil al no basarse en la identificación de un agente causal específico, como ocurre en muchas otras enfermedades. Por ello, para obtener un diagnóstico preciso, lo ideal es la medida objetiva de los 3 componentes fundamentales del asma: obstrucción variable al flujo aéreo, hiperreactividad bronquial e inflamación de la vía aérea (Figura 6). Este abordaje no es válido en niños menores de 5-6 años, en los que es difícil la obtención de muestras de esputo y espirometrías valorables. Además, en la enfermedad estable puede no haber obstrucción al flujo de aire²⁸³.

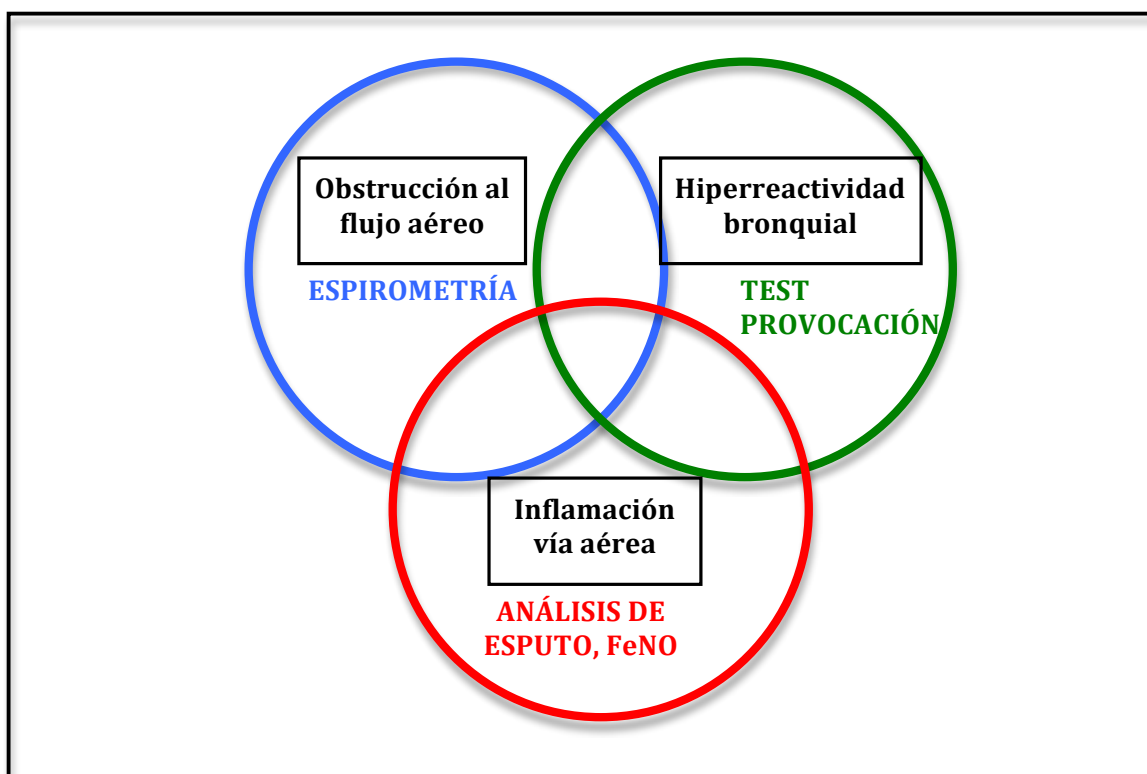


Figura 6. Diagnóstico de los componentes de asma. Adaptado de referencia²⁸²

Se considera que existe obstrucción al flujo aéreo cuando la relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada (FEV_1/FVC) es inferior al 80%. La obstrucción reversible al flujo aéreo se define como el incremento en el FEV_1 tras la inhalación de 200-400 mcg de salbutamol, de al menos el 12% sobre el valor basal y/o el 9% sobre el teórico²⁸⁴.

La presencia de hiperreactividad bronquial se valora a través de pruebas de provocación que inducen la contracción de la musculatura lisa bronquial. Los estímulos directos (histamina, metacolina) son sensibles y específicos para el diagnóstico de asma actual. Los estímulos indirectos como el ejercicio físico son más específicos pero menos sensibles y su principal utilidad es confirmar el diagnóstico de asma y diferenciarlo de otras patologías²⁸⁵.

La inflamación de la vía aérea se ha intentado documentar a través de métodos no invasivos como los estudios en esputo y la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), aunque su uso no está generalizado²⁸⁶. Ni la eosinofilia en esputo ni el FeNO se han evaluado prospectivamente como pruebas diagnósticas de asma, pero sí se está estudiando su uso potencial en el control del tratamiento^{287,288}.

El diagnóstico de asma en niños es fundamentalmente clínico, basado en la presencia de episodios recurrentes de tos, sibilancias y dificultad respiratoria en la ausencia de otra causa alternativa (rinosinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, infecciones de vías respiratorias inferiores recurrentes, fibrosis quística, displasia broncopulmonar, tuberculosis, malformaciones congénitas, aspiración de cuerpo extraño, discinesia ciliar primaria, inmunodeficiencia, cardiopatía congénita, etc.)¹²⁵. El diagnóstico es más probable cuando los síntomas empeoran por la noche, con el ejercicio y otros desencadenantes (exposición a animales, aire frío, risa, emociones), aparecen independientemente de las infecciones respiratorias de vías altas, existen antecedentes personales o familiares de atopia y los síntomas mejoran con tratamiento antiasmático. La probabilidad de asma disminuye si los síntomas aparecen sólo en relación con infecciones respiratorias altas, aparece tos de forma aislada (sin sibilancias ni dificultad respiratoria), la exploración física es normal y no hay mejoría clínica con el uso de medicación para el asma²⁸⁹. En niños mayores de 5 años puede realizarse espirometría, aunque los resultados normales (principalmente si están asintomáticos en el momento de realizarla) no excluyen la presencia de asma²⁹⁰. En cuanto a los menores de 5 años, se han desarrollado en los últimos años otras pruebas de función respiratoria que no precisan colaboración, aunque su papel en el diagnóstico de asma aún no está establecido²⁸⁹.

Los episodios recurrentes de sibilancias y tos, la mayoría inducidos por virus, son muy frecuentes en niños preescolares²⁹¹. En menores de 5 años se han descrito tres categorías

o fenotipos diferentes de niños con sibilancias^{1,125}:

- Sibilancias tempranas transitorias: comienzan en el primer año de vida y suelen resolverse antes de la etapa escolar; frecuentemente se asocian a prematuridad y exposición a humo del tabaco.
- Sibilancias tempranas persistentes: comienzan en los tres primeros años de vida y persisten durante la edad escolar. A su vez se han dividido en no atópicas y atópicas, existiendo en este último caso mayor riesgo de persistencia en la adolescencia y la edad adulta.
- Sibilancias tardías: niños que comienzan con sibilancias a los 3-6 años de edad y continúan a menudo con sibilancias en la edad adulta. Suelen tener una base atópica.

Se han desarrollado múltiples reglas de predicción clínica para intentar establecer qué lactantes y preescolares con sibilancias presentarán asma en la edad escolar. Una de las más utilizadas es el Índice Predictivo de Asma (*Asthma Predictive Index, API*), obtenido en la cohorte de Tucson para predecir el riesgo de asma en niños de 3 años con al menos un episodio previo de sibilancias. Considera como criterios mayores los antecedentes de asma en los padres y la presencia de dermatitis atópica, y como criterios menores la rinitis alérgica, las sibilancias no relacionadas con infecciones respiratorias altas y la eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$. Se considera un API positivo cuando se cumple al menos un criterio mayor o dos menores, y esto se relaciona con un riesgo entre 4 y 7 veces mayor de desarrollo posterior de asma. El índice tiene alta especificidad y valor predictivo negativo, pero la sensibilidad y el valor predictivo positivo son bajos²⁹².

Cada vez es más manifiesta la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas del asma y en su respuesta al tratamiento, lo que ha llevado a proponer diferentes clasificaciones en “fenotipos” asmáticos. En preescolares se ha propuesto una clasificación basada en el desencadenante de las sibilancias: infecciones por virus (niños habitualmente asintomáticos intercrisis) frente a múltiples desencadenantes (virus, ejercicio, tabaco, alérgenos), que suelen presentar más síntomas entre los episodios de sibilancias²⁹³. Pasada esta edad, se proponen clasificaciones según la gravedad de los síntomas (teniendo en cuenta la intensidad del tratamiento necesario para el control de la enfermedad) y el grado de control de la enfermedad^{125,294}.

4. Relación entre bronquiolitis y asma

Las infecciones por virus respiratorios son extremadamente frecuentes en los primeros años de vida, y constituyen la principal causa de sibilancias en la infancia temprana. Aunque aproximadamente la mitad de los niños presenta algún episodio de sibilancias antes de la edad escolar¹, la mayoría de lactantes menores de 1 año con sibilancias dejan de tenerlas a los 3 años (sibilantes precoces transitorios). Sin embargo, en la mayoría de casos de asma los síntomas comienzan en la edad preescolar (sibilantes persistentes), y en estos niños la mayoría de episodios de sibilancias en la infancia temprana también se relacionan con infecciones por virus respiratorios²⁹⁵. Se estima que los niños hospitalizados por bronquiolitis tienen un riesgo 2-3 veces mayor de desarrollar asma posteriormente, y aún más alto si hay antecedentes familiares o personales de alergia²⁹⁶.

La cuestión que es motivo de debate en numerosos trabajos es si el hecho de sufrir una bronquiolitis representa un factor etiológico que contribuye al desarrollo posterior de asma, o si sólo identifica a los niños que ya tienen una predisposición intrínseca al asma²⁹⁷. Las bronquiolitis más graves se han relacionado con mayor riesgo de desarrollo de asma, lo que podría reflejar la magnitud del daño pulmonar tras la infección o la existencia de alteraciones en el sistema inmune del huésped²⁹⁸. La relación entre infecciones respiratorias víricas y desarrollo posterior de sibilancias recurrentes es compleja, y probablemente implique interacciones entre factores del huésped, como la edad, el grado de desarrollo del sistema inmune en el momento de la infección y la presencia de atopia, y factores patogénicos como el número y gravedad de las infecciones. Algunos autores proponen que la sensibilización atópica temprana y las infecciones graves por virus respiratorios son ambos marcadores indirectos de un fenotipo “asmático”, sin tener ningún papel causal, mientras que otros defienden que la ocurrencia de múltiples ciclos de inflamación en las vías aéreas, desencadenados por virus o alergenicos, durante el periodo de crecimiento pulmonar rápido en la infancia puede producir alteraciones anatómicas y funcionales que favorezcan la aparición de asma²⁹⁹.

Virus respiratorio sincitial

Prácticamente la totalidad de los niños han sido infectados por VRS a la edad de 2 años, pero sólo una pequeña proporción de ellos desarrolla como manifestación clínica una bronquiolitis. A su vez menos del 10% de las bronquiolitis son lo suficientemente graves como para requerir ingreso hospitalario⁶⁴. Es evidente que deben existir determinados factores del huésped, como tabaquismo pasivo, menor edad en el momento de la infección o escaso tamaño pulmonar, que favorecen la aparición de síntomas de vías aéreas inferiores tras la infección por este virus.

Existen múltiples estudios que han investigado la relación entre la bronquiolitis por VRS y el desarrollo posterior de asma. Aunque estos trabajos no son homogéneos en cuanto al momento y la severidad de la infección, muestran un aumento de prevalencia de síntomas respiratorios en la infancia, incluyendo sibilancias recurrentes y asma³⁰⁰. Dos estudios epidemiológicos prospectivos apoyan el argumento de que las infecciones respiratorias de vías bajas por VRS son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma: Sigurs *et al.* realizaron un seguimiento de pacientes con bronquiolitis grave por VRS que precisó ingreso hospitalario, observando un aumento de prevalencia de asma que persiste en la edad adulta independientemente de otros factores como la alergia³⁰¹. Stein *et al.* estudiaron un subgrupo de niños de la cohorte de Tucson, documentando una mayor frecuencia de sibilancias hasta los 11 años de edad en niños con infecciones por VRS en los 3 primeros años de vida que no precisaron ingreso³⁰². En conjunto, estos dos trabajos muestran que las infecciones respiratorias de vías bajas tempranas por VRS se asocian con un aumento del riesgo del 30-40% de sibilancias recurrentes y asma, al menos en la primera década de la vida.

Aunque la asociación entre la bronquiolitis por VRS en la infancia y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes está bien documentada, la existencia de una relación de causalidad es un tema controvertido al que no pueden responder adecuadamente los estudios epidemiológicos. A favor de esta relación causal, se ha descrito una mayor frecuencia de bronquiolitis y asma en los niños nacidos 4 meses antes del pico de máxima actividad de VRS en cada temporada. Éstos parecen ser los lactantes con mayor riesgo de infección por VRS, al perder los anticuerpos maternos y presentar aún baja producción de inmunoglobulina G³⁰³. Sin embargo, para poder confirmar la relación de causalidad entre bronquiolitis por VRS y sibilancias recurrentes, se requieren ensayos

clínicos aleatorizados en los que se administre profilaxis específica frente a VRS, para determinar si la prevención o el retraso de la primera infección por este virus disminuye la incidencia y/o severidad de asma más adelante⁵². En este sentido, se han publicado recientemente los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en prematuros de 33 a 35 semanas comparando la administración de palivizumab con placebo. En los pacientes que recibieron palivizumab, se observó una disminución de sibilancias en el primer año de vida. Sin embargo, no se sabe si estos resultados son extrapolables a recién nacidos a término y si estos efectos persisten más allá del primer año de vida³⁰⁴.

Los trabajos que han estudiado el riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes y asma tras un ingreso por bronquiolitis, comparando infecciones VRS positivas frente a VRS negativas, han descrito una mayor frecuencia de asma en la edad preescolar y en la adolescencia en los casos con bronquiolitis VRS negativas^{305–307}.

Rinovirus

Además de ser la causa más frecuente de infección respiratoria aguda y sibilancias en la infancia, los rinovirus también se han relacionado con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y asma. En la última década, cuatro estudios de cohortes han analizado la relación entre infecciones por rinovirus en la infancia y desarrollo posterior de asma.

En el trabajo del grupo finlandés de Kotaniemi-Syrjänen, el antecedente de infección por rinovirus que precisó ingreso hospitalario en los primeros dos años de vida se asoció a mayor riesgo de asma respecto a pacientes también ingresados pero rinovirus negativos (OR 4,14, IC95% 1,02-16,77)³⁰⁸. En el estudio COAST (*Childhood Origins of Asthma*), que siguió de forma prospectiva a una cohorte de niños de alto riesgo (con antecedentes de alergia y/o asma en al menos uno de los padres), las infecciones moderadas-graves con sibilancias causadas por rinovirus en los primeros años de vida fueron el principal factor de riesgo para sibilancias recurrentes a los 3 y 6 años de edad, con un riesgo mayor que en el caso del VRS. Las infecciones asintomáticas no se relacionaron con sibilancias recurrentes^{309,310}. Otro estudio prospectivo en niños de riesgo en Australia ha mostrado que las infecciones de vías respiratorias bajas con sibilancias causadas por VRS y rinovirus se relacionan con sibilancias recurrentes en niños atópicos²⁹⁹. Finalmente, un trabajo realizado recientemente en una cohorte no

seleccionada de lactantes sanos muestra que la presencia de rinovirus sin síntomas asociados en la infancia no se relaciona con mayor riesgo de sibilancias recurrentes a los 4 años de edad, mientras que cada episodio de infección por rinovirus con sibilancias aumenta 1,9 veces el riesgo de presentar sibilancias a los 4 años. El riesgo de infecciones respiratorias con sibilancias fue mayor en los niños con disminución de la función pulmonar al nacimiento³¹¹.

Los mecanismos patogénicos que intervienen en el desarrollo de sibilancias recurrentes tras las infecciones por rinovirus no se conocen. Aunque las infecciones por rinovirus son prácticamente universales, la mayoría se resuelve sin secuelas²⁹⁶.

Metapneumovirus

Sólo hay un estudio dirigido primariamente a evaluar la relación entre la bronquiolitis por hMPV y el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma, que muestra un alto riesgo de asma a los 3-5 años, incluso superior al del VRS (OR 15,9 en hMPV frente a 10,1 en VRS)³⁰.

Bocavirus y otros virus

No existen aún datos sobre la evolución a medio y largo plazo en pacientes que presentaron bronquiolitis por bocavirus, al haber sido identificado muy recientemente.

Adenovirus, influenza y parainfluenza son causas menos frecuentes de bronquiolitis y tampoco se ha estudiado su relación con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y asma.

5. Justificación del estudio

Las infecciones respiratorias con sibilancias constituyen uno de los principales motivos de consulta e ingreso hospitalario en los primeros años de vida. Las técnicas de PCR introducidas en los últimos años permiten llegar al diagnóstico etiológico en un gran número de casos y han hecho posible la identificación como agentes causales de nuevos virus no reconocidos previamente (hMPV, HBoV).

Aunque no sea posible establecer una relación de causalidad entre infecciones virales en los primeros años y desarrollo posterior de sibilancias recurrentes o asma, sí es importante establecer si los niños que han presentado infecciones por determinados virus presentan un riesgo mayor de sibilancias recurrentes. De esta forma es posible identificar a los pacientes de alto riesgo, asegurar su adecuado seguimiento e instaurar tratamiento de forma precoz en caso necesario.

Diversos trabajos prospectivos han documentado la relación entre las infecciones tempranas con sibilancias causadas por VRS y rinovirus y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y asma. Por el contrario, los datos sobre la evolución a medio plazo tras bronquiolitis por hMPV se limitan a una sola serie, y no existe ninguna a este respecto en HBoV. Además, la mayoría de los estudios existentes en la literatura están dirigidos a un solo virus, principalmente VRS, comparando alguno de ellos pacientes VRS o rinovirus positivos frente a los negativos. Sin embargo, hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio en la misma población que analice de forma global los virus que producen bronquiolitis más frecuentemente.

Por todo ello, en el presente estudio analizamos la evolución en los pacientes con antecedente de bronquiolitis grave causada por los dos virus de descripción más reciente (hMPV y HBoV) y la comparamos con los pacientes con infecciones por los dos virus que causan más frecuentemente bronquiolitis y en los que más se ha estudiado la evolución posterior, incluso hasta la edad adulta (VRS y rinovirus). Otros virus respiratorios, como influenza, parainfluenza y adenovirus son causas menos frecuentes de bronquiolitis y por este motivo no se han analizado.

II. OBJETIVOS

1. Objetivo principal

Conocer a medio plazo (4-8 años) la evolución clínica, desde el punto de vista del desarrollo de episodios de sibilancias recurrentes y asma, de los niños que han presentado una bronquiolitis por VRS, rinovirus, hMPV y HBoV en los dos primeros años de vida, habiendo precisado por ello ingreso hospitalario.

2. Objetivos secundarios

- Determinar la proporción de niños que tras un primer ingreso por bronquiolitis en los primeros 2 años de vida desarrollan sibilancias recurrentes y asma.
- Comparar la proporción de niños que desarrollan sibilancias recurrentes y asma tras un ingreso hospitalario por bronquiolitis según el virus causante de dicha bronquiolitis.
- Comparar la proporción de niños que desarrollan sibilancias recurrentes y asma tras un ingreso hospitalario por bronquiolitis con la de un grupo control de niños sin antecedente de bronquiolitis.
- Determinar la proporción de niños que tras un primer ingreso por bronquiolitis en los primeros 2 años de vida continúan presentando episodios de broncoespasmo a los 8 años.
- Estimar la proporción de niños con $FEV_1 < 80\%$ tras un ingreso por bronquiolitis en los primeros dos años de vida.
- Estimar la proporción de niños con sensibilización al menos a un aeroalergeno tras un ingreso por bronquiolitis en los primeros dos años de vida.
- Analizar los factores que se relacionan con la aparición posterior de sibilancias recurrentes y asma en los niños con antecedente de bronquiolitis que precisó ingreso.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico, de cohortes retrospectivo. La inclusión de pacientes se realizó entre septiembre de 2012 y enero de 2013.

La realización del proyecto fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa (Anexo A) y los padres o tutores de todos los participantes dieron su consentimiento informado.

2. Ámbito del estudio

El estudio se ha realizado en el Servicio de Pediatría del Hospital Severo Ochoa de Leganés, Madrid, que pertenece al área sanitaria Sur Oeste de la Comunidad de Madrid, y atiende a una población de 186 552 habitantes, de los que 34 668 (18,6%) son menores de 18 años. El Hospital cuenta con 412 camas instaladas, de las que 56 corresponden al Servicio de Pediatría, distribuidas de la siguiente forma: 20 cunas en la Unidad Neonatal (entre las que se encuentran 3 puestos de Cuidados Intensivos) y 18 habitaciones dobles en la Unidad de Hospitalización (lactantes, preescolares y escolares). Además, el Servicio de Pediatría cuenta con Hospital de Día pediátrico (4 camas), Unidad de Consultas Externas (6 despachos para consultas y uno para pruebas complementarias) y Unidad de Urgencias Pediátricas independiente de la Urgencia General. Anualmente se hospitalizan en el Servicio de Pediatría entre 1 300 y 1 400 pacientes.

Desde hace más de una década, el Servicio de Pediatría del Hospital Severo Ochoa realiza de forma prospectiva un estudio de determinación de virus respiratorios en aspirado nasofaríngeo a todos los niños ingresados por infección respiratoria (estudio de etiología de infección respiratoria), en colaboración con el Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda). De esta forma ha sido posible seleccionar a los pacientes para su inclusión en el presente trabajo.

En el momento del ingreso se establece el tipo de infección respiratoria que presenta el paciente (bronquiolitis, neumonía, etc.) y, si acepta participar en el estudio, se recoge la

muestra de aspirado nasofaríngeo que se envía posteriormente al Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios. Los pacientes estudiados en la presente tesis fueron identificados de forma retrospectiva utilizando las bases de datos del estudio de etiología de infección respiratoria.

La definición de bronquiolitis empleada en la práctica clínica habitual en el Servicio de Pediatría del Hospital Severo Ochoa es la de primer episodio de dificultad respiratoria de comienzo agudo con signos previos de infección de vías respiratorias altas en un niño menor de 24 meses de edad³. Los criterios de ingreso desde Urgencias son: dificultad respiratoria moderada o grave, taquipnea superior a 60 respiraciones por minuto de forma mantenida, presencia de pausas de apnea, rechazo de la alimentación, deshidratación, mal estado general, letargia e hipoxemia (con saturación transcutánea de oxígeno <92%). En los pacientes de riesgo (prematurados, neonatos, inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas) y menores de 3 meses en los que no se puede asegurar un seguimiento adecuado de forma ambulatoria, se valora cada caso de forma individual, pero habitualmente son ingresados aunque no cumplan los criterios clínicos anteriormente descritos.

La detección de virus respiratorios se realizó en muestras de aspirado nasofaríngeo, obtenidas en el momento del ingreso y remitidas en medio de transporte viral al Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda), donde se procesaron en las 24 horas siguientes a su recogida. Cada muestra se dividió en dos alícuotas, una para su procesamiento inmediato y otra para ser congelada a -80°C. La presencia de virus respiratorios se investigó utilizando dos técnicas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) múltiples, una para detectar influenza A, B y C, VRS A y B y adenovirus³¹² y otra para detectar parainfluenza 1-4, coronavirus 229E y OC43, enterovirus y rinovirus³¹³. Además, se emplearon PCR específicas para hMPV³¹⁴ y HBoV³¹⁵. Los métodos microbiológicos empleados fueron los mismos a lo largo de todo el periodo de estudio. El HBoV fue descubierto en 2005, pero se estudió en muestras recogidas desde la temporada 2004/05, empleando inicialmente las alícuotas congeladas³¹⁵.

3. Sujetos de estudio

En las temporadas 2004/05 a 2008/09 ingresaron por bronquiolitis en el Servicio de Pediatría del Hospital Severo Ochoa 738 niños menores de 2 años. Se realizó determinación de virus respiratorios mediante PCR a 684 pacientes que aceptaron participar en el estudio de etiología de infección respiratoria. Se identificó al menos un virus respiratorio por PCR en 588 niños (86%), siendo 421 (71,6%) infecciones únicas: 274 VRS, 62 rinovirus, 31 HBoV, 18 hMPV, 14 parainfluenza, 13 adenovirus, 9 influenza (Figura 7). Los pacientes con coinfecciones (n=167) fueron excluidos.

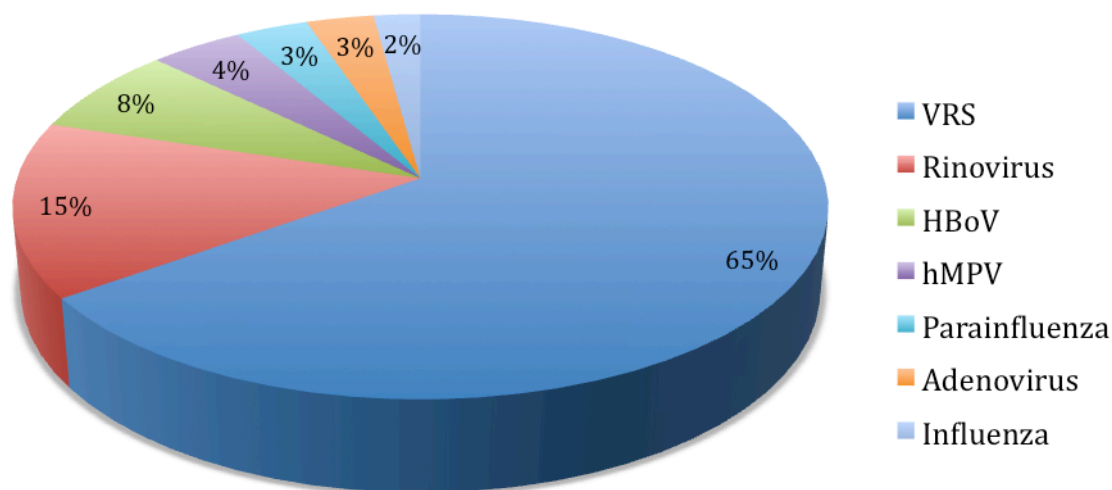


Figura 7. Etiología de bronquiolitis en temporadas 2004/05-2008/09 (excluidas coinfecciones)

De esta población, se seleccionaron aquellos niños que tenían al menos 4 años de edad en el momento de realizar el estudio: 49 pacientes con rinovirus, 225 VRS, 16 hMPV y 18 HBoV.

Se intentó contactar telefónicamente con los padres de todos los niños con infecciones por rinovirus, hMPV y HBoV.

En los pacientes con bronquiolitis por VRS, se realizó una selección aleatoria para incluir aproximadamente el mismo número de casos VRS positivos y negativos, utilizando la función “ALEATORIO” de Excel (Microsoft, Redmond, Estados Unidos).

Finalmente, se incluyó a aquellos niños cuyos padres o tutores aceptaron participar en el estudio, tras lectura y firma de consentimiento informado (Anexo B).

Se pudo localizar y aceptaron participar 36 pacientes con infección por rinovirus, 11 con hMPV, 10 con HBoV y 70 con VRS.

Con el objetivo de aumentar el tamaño muestral, se incluyeron asimismo 17 pacientes con infección simple por hMPV hospitalizados en las temporadas 2001/02-2003/04, 14 de los cuales habían participado en un estudio previo³⁰. En el caso del bocavirus no fue posible añadir más pacientes al haberse iniciado su detección mediante PCR en las muestras recogidas en la temporada 2004/05.

Finalmente, la muestra queda constituida por 144 niños cuyos padres aceptan participar en el estudio.

La evolución de la muestra se recoge en la Figura 8.

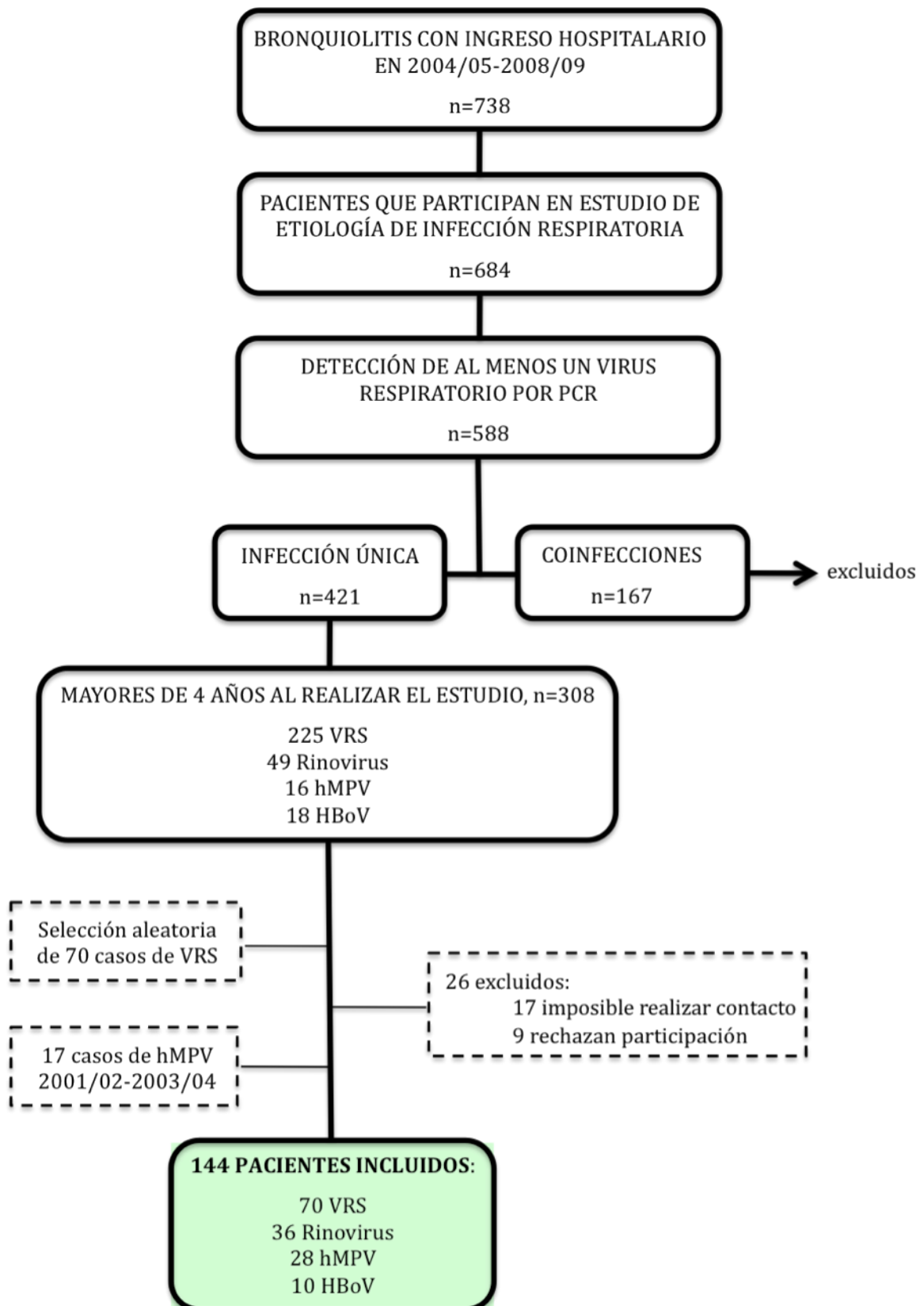


Figura 8. Evolución de la muestra inicial

Se compararon las características basales de los pacientes con infección por hMPV ingresados en las temporadas 2001/02-2003/04 y 2004/05-2008/09 (Tabla 1). Sólo encontramos diferencias en la prematuridad (aunque ningún paciente presentó enfermedad pulmonar crónica y sólo uno del primer periodo precisó ventilación mecánica), y la exposición a tabaco, que fue más frecuente en el primer periodo, aunque las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de padre fumador en el momento de padecer la bronquiolitis. No se analizaron los datos sobre convivencia con hermanos menores de 5 años, asistencia a guardería, tipo de lactancia y administración de vitamina D, ya que sólo están disponibles en tres pacientes del primer periodo.

	01/02-03/04	04/05-08/09	P
Edad al ingreso (días)	157,59 ± 152,36	147,18 ± 77,58	0,836
Edad al participar en el estudio (años)	5,29 ± 1,99	5,18 ± 1,33	0,871
Sexo masculino	11 (64,7%)	9 (81,8%)	0,419
Prematuridad	8 (47,1%)	1 (9,1%)	<u>0,049</u>
Dermatitis atópica	8 (47,1%)	4 (36,4%)	0,705
Rinitis	5 (29,4%)	1 (9,1%)	0,355
Alergia alimentaria	1 (5,9%)	0	1
Madre asmática	5 (29,4%)	2 (18,2%)	0,688
Padre asmático	0	1 (9,1%)	0,688
Hermanos asmáticos	4 (23,5%)	1 (9,1%)	0,619
Madre atópica	6 (35,3%)	2 (18,2%)	0,419
Padre atópico	4 (23,5%)	4 (36,4%)	0,671
Hermanos atópicos	5 (29,4%)	1 (9,1%)	0,355
Madre fumadora al realizar el estudio	5 (29,4%)	2 (18,2%)	0,688
Padre fumador al realizar el estudio	7 (41,2%)	1 (9,1%)	0,099
Madre fumadora en la bronquiolitis	7 (41,2%)	1 (9,1%)	0,099
Padre fumador en la bronquiolitis	10 (58,8%)	1 (9,1%)	<u>0,016</u>
Madre fumadora en el embarazo	5 (29,4%)	0	0,125
Animales en domicilio	4 (23,5%)	3 (27,3%)	1

Tabla 1. Comparación de características basales de pacientes con infección por hMPV, temporadas 2001/02 a 2003/04 frente a 2004/05 a 2008/09

4. Grupo control

Se seleccionó un grupo control de niños de la misma área sanitaria, sin antecedente de bronquiolitis en los primeros dos años de vida.

Para ello, se solicitó a codificación de historias clínicas el listado de los niños hospitalizados en la misma unidad y durante las mismas temporadas por un episodio de gastroenteritis aguda.

Se seleccionaron los pacientes de la misma franja de edad y sexo y se excluyeron los que habían ingresado por bronquiolitis en los primeros dos años de vida.

Finalmente, se obtuvo de forma aleatoria, con el mismo procedimiento que en los pacientes con bronquiolitis por VRS, una lista de 250 pacientes.

Tras ser llamados por teléfono, 2 rechazaron participar en el estudio y 35 presentaban antecedentes de bronquiolitis por lo que fueron excluidos. Se llamó de forma sucesiva a los pacientes incluidos en este grupo hasta alcanzar el mismo número de controles que de casos.

5. Recogida de datos y determinaciones

Los niños pertenecientes al grupo de pacientes hospitalizados por bronquiolitis fueron localizados telefónicamente y se solicitó consentimiento a los padres para su inclusión en el estudio. Aquellos que accedieron a participar fueron citados en consulta. Los controles fueron localizados telefónicamente y, tras solicitar el consentimiento verbal, se realizó el cuestionario a los padres.

5.1. Identificación del paciente

Todos los datos fueron recogidos en un registro independiente de forma anónima siguiendo las recomendaciones respecto a la confidencialidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos) y en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos las recomendaciones internacionales recogidas en la Declaración de Helsinki y en sus revisiones posteriores.

5.2. Datos demográficos y clínicos

En los pacientes con bronquiolitis, se revisaron las historias clínicas y se realizó un cuestionario a los padres (Anexo C).

En el grupo control, se valoró la presencia de síntomas de asma utilizando un cuestionario basado en el ya validado en el estudio ISAAC³¹⁶(Anexos D y E), que está disponible traducido al español y se ha empleado en un gran número de niños en nuestro país³¹⁷. La reproductibilidad y validez del cuestionario al realizarlo mediante entrevista telefónica se han comprobado en estudios previos³¹⁸.

5.3. Estudio de función respiratoria

En el grupo de pacientes con bronquiolitis se realizó estudio de función respiratoria mediante espirometría forzada con espirómetro Jaeger MasterScope-PC (VIASYS Healthcare GmbH, Hoechberg, Alemania).

Las espirometrías se realizaron según las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica³¹⁹ y tras comprobar que el paciente no presentaba broncoespasmo en el momento de realizarla ni había recibido tratamiento broncodilatador en las 24 horas previas.

Las espirometrías fueron realizadas por tres enfermeras de la consulta de Pediatría con adiestramiento específico en esta técnica, y valoradas por un pediatra experto en Neumología Infantil, que estableció su validez. Sólo se consideraron válidas las espirometrías en las que se cumplían las siguientes condiciones: aumento rápido hasta el pico de flujo espiratorio, seguido de un descenso suave, sin evidencia de tos ni cierre de la glotis durante la maniobra.

En aquellas espirometrías válidas, se registraron los siguientes índices: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), relación FEV₁/FVC y máximo flujo espiratorio al 50% de la FVC (FEF₅₀). Se compararon los valores obtenidos con los teóricos de referencia para la edad, sexo y talla de cada niño. El valor obtenido se expresó como % del valor teórico y se consideraron normales valores de FVC y FEV₁ \geq 80% del valor teórico³¹⁹. Los patrones de referencia empleados para establecer los valores teóricos fueron los de Zapletal³²⁰. El FEF₅₀ es un indicador del estado de la pequeña vía aérea que presenta bastante variabilidad, por lo que hasta la fecha no hay valores teóricos aceptados de forma general en Pediatría³¹⁹.

En caso de objetivarse un patrón obstructivo o tratarse de un paciente con sibilancias recurrentes, se realizó prueba de tratamiento broncodilatador: tras administrar 400 mcg de salbutamol mediante inhalador en cartucho presurizado con cámara de inhalación se repitió la espirometría a los 10-15 minutos. Se consideró la prueba broncodilatadora como positiva en caso de objetivarse reversibilidad en la obstrucción al flujo aéreo, definida como un cambio porcentual en el $FEV_1 > 12\%$ en relación con el valor basal, según las recomendaciones de la *American Thoracic Society* y *European Respiratory Society*³²¹.

Se realizó espirometría a 88 niños, siendo 69 de ellas válidas. En 56 pacientes no se pudo realizar por no conceder los padres autorización para ello, no poder acudir a consulta en la fecha concertada o tratarse de niños que no colaboraban.

5.4. Estudio de sensibilización a neumoaergenos

En el grupo de pacientes con bronquiolitis se realizó estudio de sensibilización a neumoaergenos mediante pruebas cutáneas (*Prick test*). Las pruebas cutáneas se realizaron tras comprobar que el paciente no había recibido antihistamínicos orales ni corticoides tópicos en la zona de prueba los 15 días previos, no presentaba dermatitis atópica activa, urticaria ni dermografismo.

Se empleó una batería de extractos alérgicos estandarizados de ALK-Abelló (ALK-Abelló S.A., Madrid, España), incluyendo *Dermatophagoides pteronyssimus*, *Dermatophagoides farinae*, mezcla de pólenes de gramíneas (*Dactylis glomerata*, *Festuca elatior*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Phleum pratense*), plátano, olivo, epitelio de perro y gato, *Blatella germanica* y *Alternaria tenuis*.

Las pruebas cutáneas se realizaron según las indicaciones de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica³²². Se utilizó solución salina 0,9% como control negativo e histamina 10 mg/ml como control positivo. Los extractos alérgicos y los controles se aplicaron sobre la superficie volar del antebrazo y se realizó el prick con una lanceta de ALK-Abelló de forma perpendicular a la piel, con una profundidad de 1 mm. Los resultados se leyeron a los 15 minutos, midiendo el diámetro del habón. Se consideró sensibilización a un extracto alérgico la presencia de un habón de diámetro medio ≥ 3 mm respecto al control negativo.

Las pruebas cutáneas fueron realizadas por tres enfermeras de la consulta de Pediatría con adiestramiento específico en esta técnica, y valoradas por un pediatra.

Se realizaron pruebas cutáneas a 101 niños. En 43 no se realizaron por no conceder los padres la autorización para ello, no poder acudir a consulta en la fecha prevista o estar recibiendo tratamiento antihistamínico en el momento del estudio.

6. Definición de las variables

- *Episodios de sibilancias*: cualquier episodio de dificultad respiratoria con sibilancias, con o sin síntomas catarrales acompañantes, que haya sido diagnosticado por un médico y que haya precisado tratamiento broncodilatador.
- *Sibilancias recurrentes*: presencia de al menos 3 episodios de sibilancias (excluyendo el episodio de bronquiolitis). La presencia de sibilancias recurrentes fue la variable principal del estudio.
- *Asma actual*: presencia de sibilancias recurrentes con al menos un episodio de sibilancias en los últimos 12 meses previos a la realización del estudio.

6.1. Variables estudiadas en el grupo de pacientes

- Edad en el momento del estudio (años cumplidos).
- Edad en el momento de ingreso por bronquiolitis (días).
- Sexo (varón/mujer).
- Antecedente de prematuridad, definida como edad gestacional inferior a 37 semanas (sí/no).
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva en periodo neonatal (sí/no).
- Antecedente de displasia broncopulmonar, definida como necesidad de oxigenoterapia más allá de las 36 semanas de edad corregida³²³ (sí/no).
- Antecedente de dermatitis atópica en el paciente, valorada según la pregunta del cuestionario del estudio ISAAC: “¿Ha tenido su hijo alguna vez eccema o dermatitis atópica?”³¹⁶ (sí/no).

- Antecedente de alergia alimentaria en el paciente, según lo referido por los padres (sí/no).
- Antecedente de rinitis en el paciente, valorada según la pregunta del cuestionario del estudio ISAAC: “¿Ha presentado su hijo alguna vez estornudos, le ha goteado o se le ha taponado la nariz cuando no está resfriado o con gripe?”³¹⁶ (sí/no).
- Antecedente de asma en padres y hermanos (sí/no).
- Antecedente de atopia (rinoconjuntivitis alérgica y/o dermatitis atópica) en padres y hermanos (sí/no).
- Convivencia con hermanos menores de 5 años al padecer la bronquiolitis (sí/no).
- Asistencia a guardería (sí/no).
- Antecedente de exposición a tabaco en el embarazo y de forma postnatal (sí/no).
- Exposición a animales en domicilio en el momento de la bronquiolitis (sí/no).
- Administración de vitamina D en el primer año de vida (sí/no)
- Tiempo durante el que recibió vitamina D (meses).
- Tipo de lactancia: materna (incluyendo lactancia materna exclusiva y lactancia mixta) o artificial exclusiva.
- Duración de lactancia materna (meses).
- Espirometría basal: FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₅₀ (expresados como % del valor teórico de referencia).
- Espirometría tras broncodilatador: cambio en % de FEV₁, FVC, FEV₁/FVC y FEF₅₀ respecto a valor basal.
- Pruebas cutáneas a neumóalergenos (alguna positiva/todas negativas).
- Número de episodios de sibilancias al año en los 5 años posteriores a la bronquiolitis.
- Persistencia de los episodios de sibilancias en el último año (sí/no).
- Número de ingresos hospitalarios por broncoespasmo.
- Uso de tratamiento de mantenimiento para el asma (sí/no).
- Fármacos utilizados como tratamiento de mantenimiento y duración (meses).
- Presencia de síntomas intercrisis (tos nocturna, con la risa o el ejercicio; sí/no).

6.2. Variables estudiadas en el grupo control

- Edad en el momento del estudio (años cumplidos).
- Sexo (varón/mujer).
- Antecedente de prematuridad (sí/no).
- Presencia de episodios de sibilancias (respuesta “sí” a la pregunta 1 y/o 6 del cuestionario empleado).

En aquellos niños que habían presentado algún episodio de sibilancias, se ha recogido también:

- Edad en el primer episodio de sibilancias (años cumplidos).
- Número de episodios al año.
- Necesidad de ingreso hospitalario (sí/no).
- Uso de tratamiento de mantenimiento para el asma (sí/no).
- Fármacos utilizados como tratamiento de mantenimiento y duración (meses).

7. Análisis estadístico

Para la estimación de la proporción de niños que tras un primer ingreso por bronquiolitis en los primeros 2 años de vida desarrollan sibilancias recurrentes entre los 4 y los 8 años, con un nivel de confianza de 95%, una precisión del 10% y una proporción esperada de 40%, el tamaño muestral necesario es de 92 pacientes.

Inicialmente se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables recogidas en cada grupo de pacientes y en los controles. Las variables continuas se han descrito utilizando media y desviación estándar (DS) o mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se han descrito utilizando frecuencias absolutas y relativas.

Posteriormente se compararon los diferentes grupos de pacientes (según el virus causante de la bronquiolitis), y el grupo completo de pacientes con bronquiolitis con el grupo control. Para ello se utilizó en las variables cualitativas el test de χ^2 , excepto en los casos con frecuencia esperada menor de 5 en al menos una casilla de las tablas de contingencia, en los que se empleó el test exacto de Fisher. También se calcularon los valores de riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%). En las variables cuantitativas, se compararon las medias utilizando el test de análisis de la

varianza (ANOVA) cuando se trataba de comparaciones entre más de dos grupos, y la t de Student al comparar dos grupos. Previo a la t de Student se realizó el test de igualdad de varianzas de Levene.

Asimismo, se compararon los valores de espirometría en los pacientes asmáticos y no asmáticos utilizando la t de Student, y las características clínicas y la evolución de los pacientes con pruebas cutáneas positivas frente a los que presentaron pruebas cutáneas negativas, con test de χ^2 o de Fisher según las características de cada variable.

Se analizó la presencia de asma en el subgrupo de pacientes de mayor edad (8 años cumplidos), comparando casos y controles utilizando el test exacto de Fisher.

Finalmente, se utilizó regresión logística para analizar la asociación independiente entre los distintos factores de riesgo y el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma en el grupo de niños ingresados por bronquiolitis. En primer lugar se realizó análisis univariante, y posteriormente multivariante incluyendo aquellas variables con $p < 0,1$ en los análisis univariantes. La asociación de los distintos factores de riesgo con las sibilancias recurrentes se ha mostrado como *Odds Ratio* (OR) con IC95%.

Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ en pruebas de dos colas.

Para el análisis estadístico se ha empleado el programa SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). La representación gráfica de los resultados se ha realizado mediante los paquetes gráficos de Excel y SPSS.

IV. RESULTADOS

1. Descripción general de la serie

1.1. Características epidemiológicas

Distribución de los casos

Se estudiaron 144 casos: 70 infecciones por VRS (48,6%), 36 por rinovirus (25%), 28 por hMPV (19,4%) y 10 por HBoV (6,9%), Figura 9.

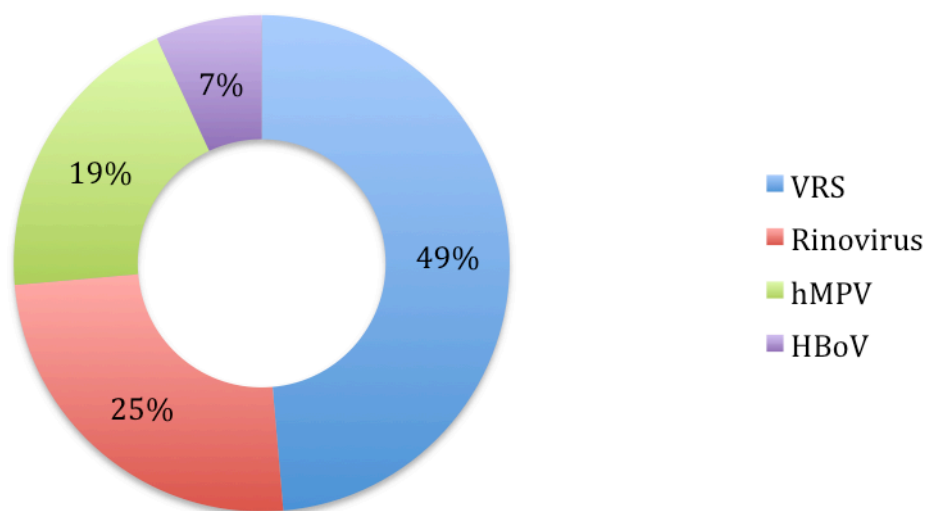


Figura 9. Distribución de los casos de bronquiolitis estudiados

Edad

La media de edad en el momento del ingreso por bronquiolitis de los 144 pacientes incluidos fue $160,8 \pm 133,2$ días. El 91,7% de los niños eran menores de un año.

La **edad al ingreso** fue significativamente mayor en los pacientes con bronquiolitis por HBoV, $p=0,047$ (Figura 10): en el grupo de VRS fue de $150,4 \pm 120$ días; en el grupo de rinovirus $153,3 \pm 141,2$ días; en el grupo de hMPV $153,5 \pm 126,5$ días y en el grupo de HBoV $274,6 \pm 174,5$ días.

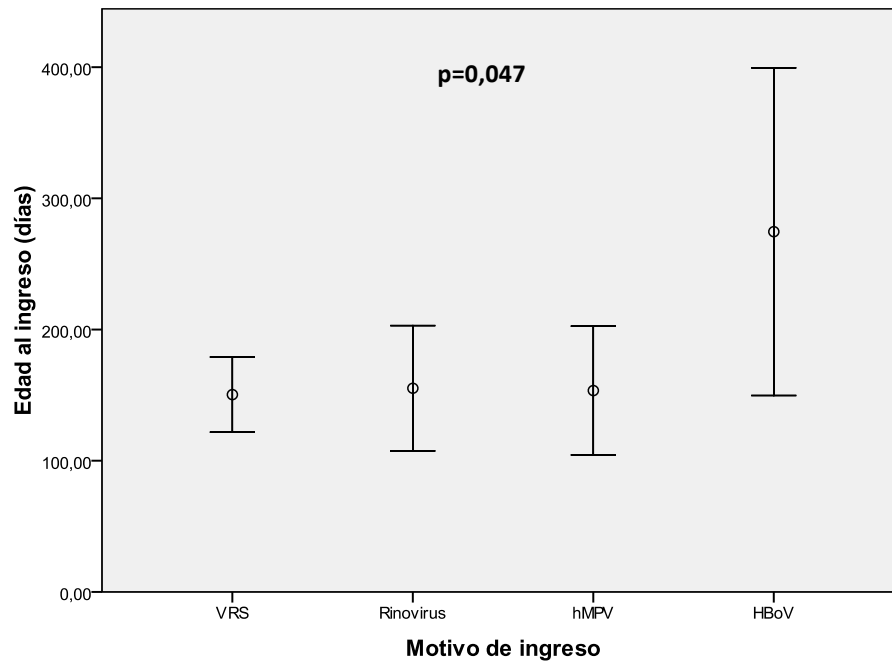


Figura 10. Edad al ingreso (días), media \pm IC 95%

La edad media en el momento de participar en el estudio fue de $6 \pm 1,5$ años, siendo significativamente menor en los niños con hMPV, $p=0,017$ (Figura 11): en el grupo de VRS fue de $6,1 \pm 1,3$ años; en el grupo de rinovirus $6,4 \pm 1,7$ años; en el grupo de hMPV $5,3 \pm 1,7$ años y en el grupo de HBoV $6,3 \pm 1,3$ años.

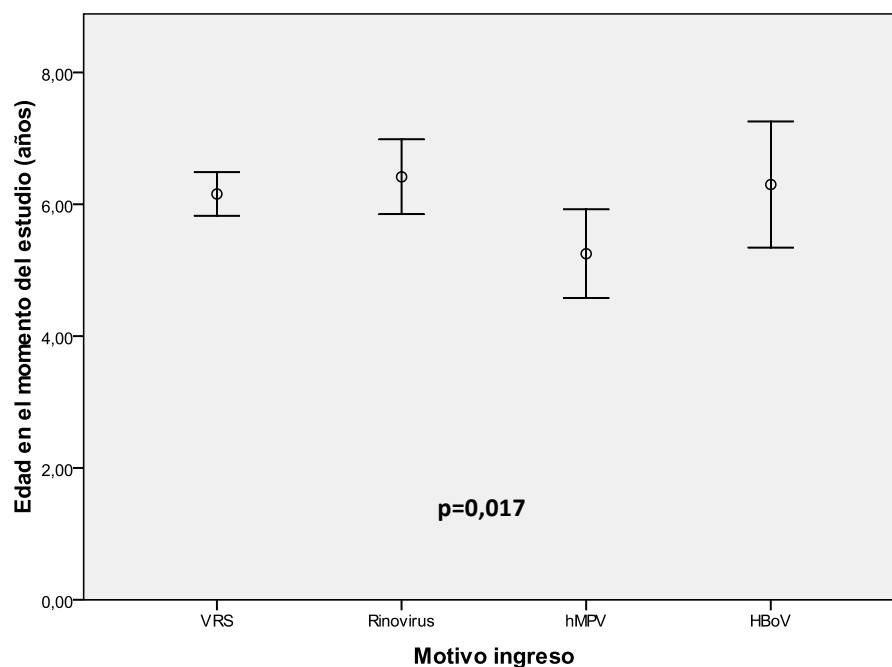


Figura 11. Edad en el momento del estudio (años), media \pm IC 95%

Sexo

En todos los grupos fue más frecuente el sexo masculino: 57,1% (40/70) en el grupo de pacientes con VRS, 69,4% (25/36) en el grupo de rinovirus, 71,4% en el grupo de hMPV (20/28) y 60% en el grupo de HBoV (6/10), representando el 63,2% (91/144) del total de pacientes con bronquiolitis, $p=0,46$, Figura 12.

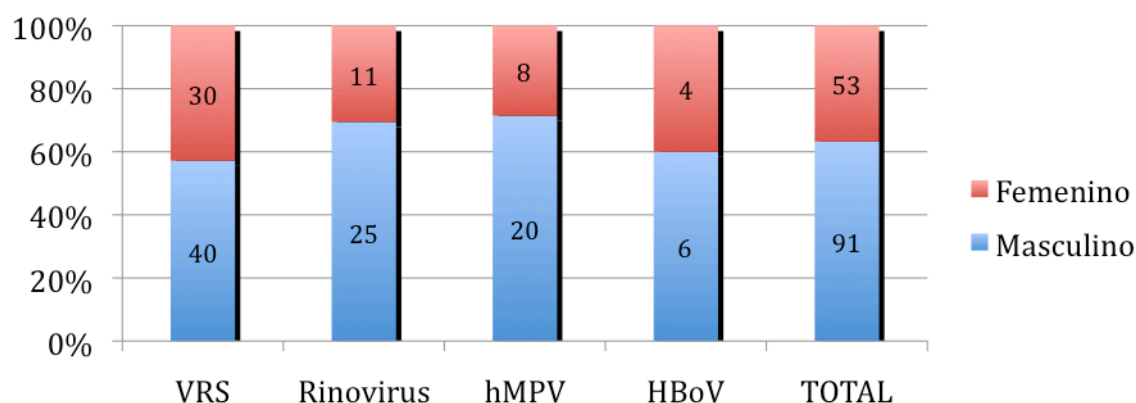


Figura 12. Distribución por sexo de los pacientes con bronquiolitis

Antecedentes personales

El 27,1% de los pacientes (39/144) presentaba antecedentes de **prematuridad** (Figura 13), sin existir diferencias entre los virus estudiados: 27,1% (19/70) en el grupo de VRS, 25% (9/36) en el grupo de rinovirus, 32% (9/28) en el grupo de hMPV y 20% (2/10) en el grupo de HBoV $p=0,87$.

Dos pacientes (ambos con bronquiolitis por VRS) presentaban displasia broncopulmonar, y 6 (4 VRS, 1 hMPV y 1 HBoV) habían recibido ventilación mecánica invasiva en el periodo neonatal.

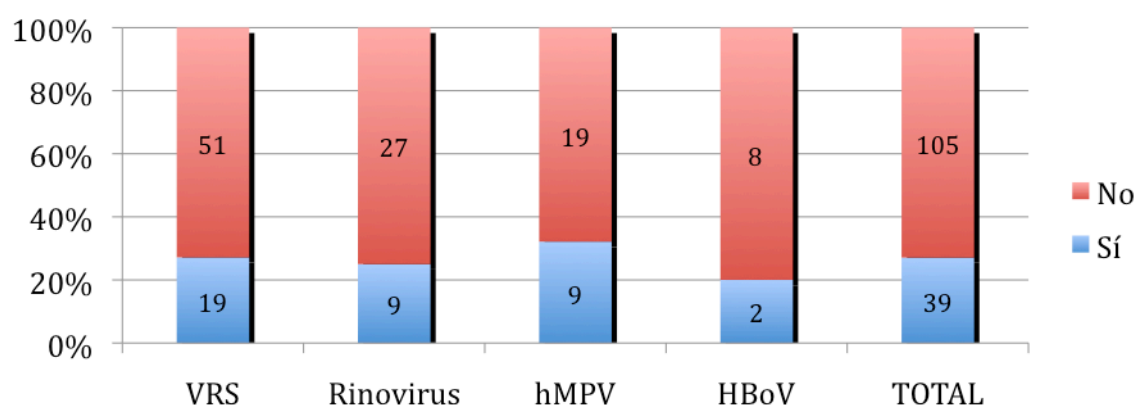


Figura 13. Antecedente de prematuridad de los pacientes con bronquiolitis

Presentaban **dermatitis atópica** 64/144 pacientes (44,4%): 36/70 en el grupo de VRS (51,4%), 11/36 en el grupo de rinovirus (30,6%), 12/28 en el grupo de hMPV (42,9%) y 5/10 en el grupo de HBoV (50%), $p=0,23$, Figura 14.

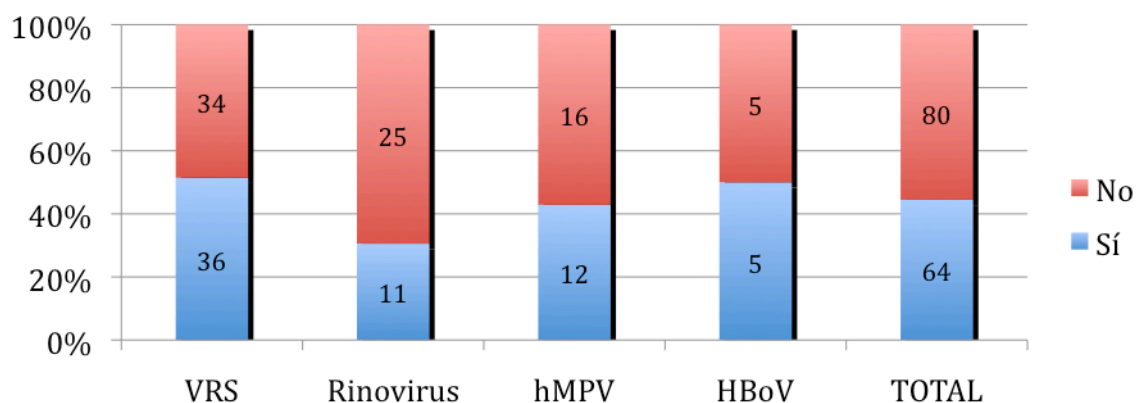


Figura 14. Dermatitis atópica en los pacientes con bronquiolitis

En cuanto a la **rinitis**, estaba presente en 33/144 pacientes (22,9%): 19/70 en el grupo de VRS (27,1%), 6/36 en el grupo de rinovirus (16,7%), 6/28 en el grupo de hMPV (21,4%) y 2/10 en el grupo de HBoV (20%), $p=0,66$, Figura 15.

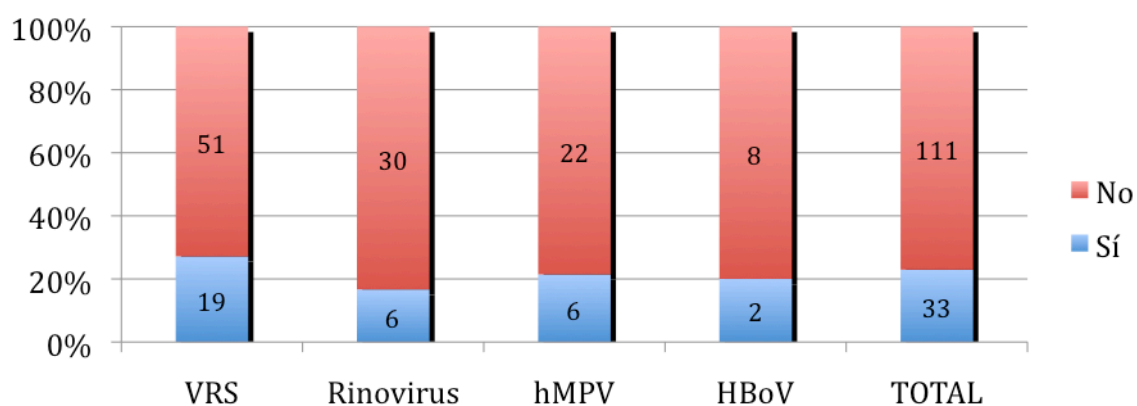


Figura 15. Rinitis en los pacientes con bronquiolitis

La **alergia alimentaria** estaba presente en 19/144 pacientes (13,2%), siendo más frecuente en los niños con bronquiolitis por rinovirus: 8/70 en el grupo de VRS (11,4%), 9/36 en el grupo de rinovirus (25%), 1/28 en el grupo de hMPV (3,6%) y 1/10 en el grupo de HBoV (10%), $p=0,074$, Figura 16.

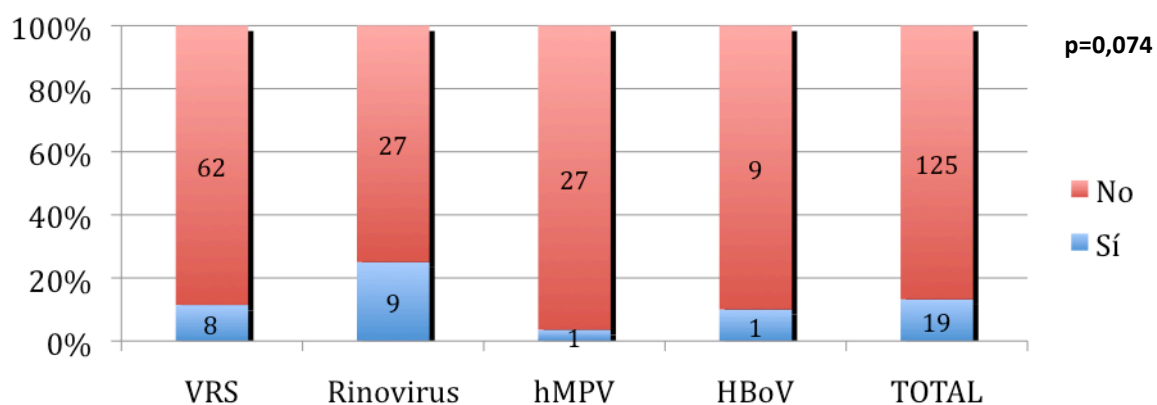


Figura 16. Alergia alimentaria en los pacientes con bronquiolitis

Antecedentes familiares

No se encontraron diferencias en antecedentes de asma ni atopia en padre, madre o hermanos (Tabla 2).

	TOTAL	VRS	Rinovirus	hMPV	HBoV	p
1. ASMA:						
Padre	14 (9,8%)	11 (15,9%)	2 (5,6%)	1 (3,6%)	0 (0%)	0,11
Madre	20 (13,9%)	9 (12,9%)	3 (8,3%)	7 (25%)	1 (10%)	0,26
Hermanos	46 (31,9%)	28 (40%)	9 (25%)	5 (17,9%)	4 (40%)	0,13
2. ATOPIA:						
Padre	41 (28,7%)	23 (33,3%)	7 (19,4%)	8 (28,6%)	3 (30%)	0,52
Madre	33 (22,9%)	16 (22,9%)	7 (19,4%)	8 (28,6%)	2 (20%)	0,85
Hermanos	47 (32,6%)	27 (38,6%)	11 (30,6%)	6 (21,4%)	3 (30%)	0,42

Tabla 2. Antecedentes familiares de los pacientes con bronquiolitis, número de casos y porcentaje

Factores sociales y ambientales

La **convivencia con hermanos menores de 5 años** en el momento de la bronquiolitis fue similar en los cuatro grupos analizados: en total, 68/127 pacientes tenían hermanos de esa edad (53,5%): 39/70 en el grupo de VRS (55,7%), 17/34 en el grupo de rinovirus (50%), 7/13 en el grupo de hMPV (53,8%) y 5/10 en el grupo de HBoV (50%), $p=0,95$, Figura 17.

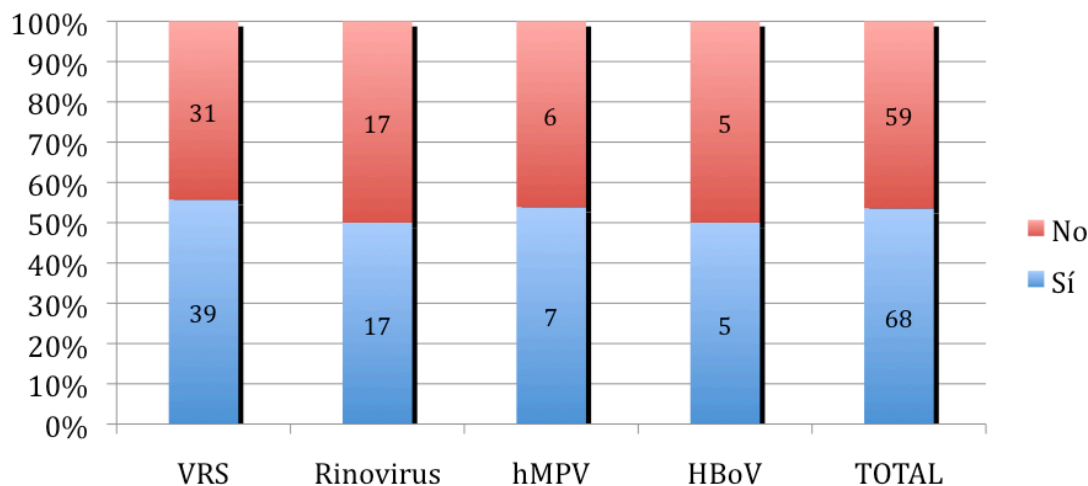


Figura 17. Convivencia con hermanos menores de 5 años en el momento de la bronquiolitis

El 71,8% (89/124) de los pacientes asistía a **guardería**: 48/69 en el grupo de VRS (69,6%), 23/33 en el grupo de rinovirus (69,7%), 10/13 en el grupo de hMPV (76,9%) y 8/9 en el grupo de HBoV (88,9%), $p=0,63$, Figura 18.

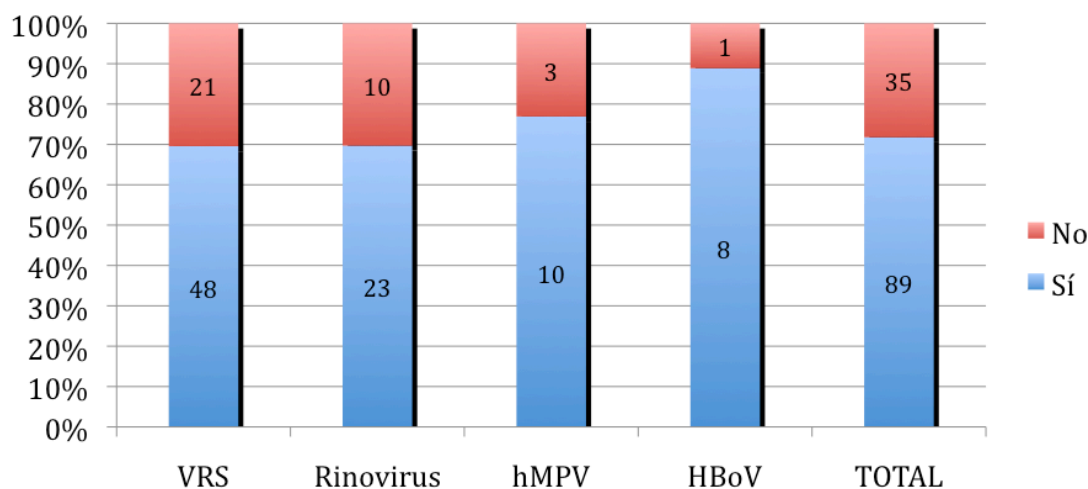


Figura 18. Asistencia a guardería

La **exposición a tabaco**, tanto en el momento de realizar el estudio, al padecer la bronquiolitis y en el embarazo, fue similar en los cuatro grupos estudiados.

En el momento de realizar el estudio, fumaba el 33,6% de los padres (47/140) y el 30,8% de las madres (44/143). Por grupos de virus, fumaban el 33,8% de los padres del grupo de niños con infección por VRS (23/68), el 40% del grupo de rinovirus (14/35), el 28,6% del grupo de hMPV (8/28) y el 22,2% del grupo de HBoV (2/9), $p=0,69$. En cuanto a las madres, fumaban el 27,5% del grupo de VRS (19/69), el 44,4% del grupo de rinovirus (16/36), el 25% del grupo de hMPV (7/28) y el 20% del grupo de HBoV (2/10), $p=0,21$, Figuras 19 y 20.

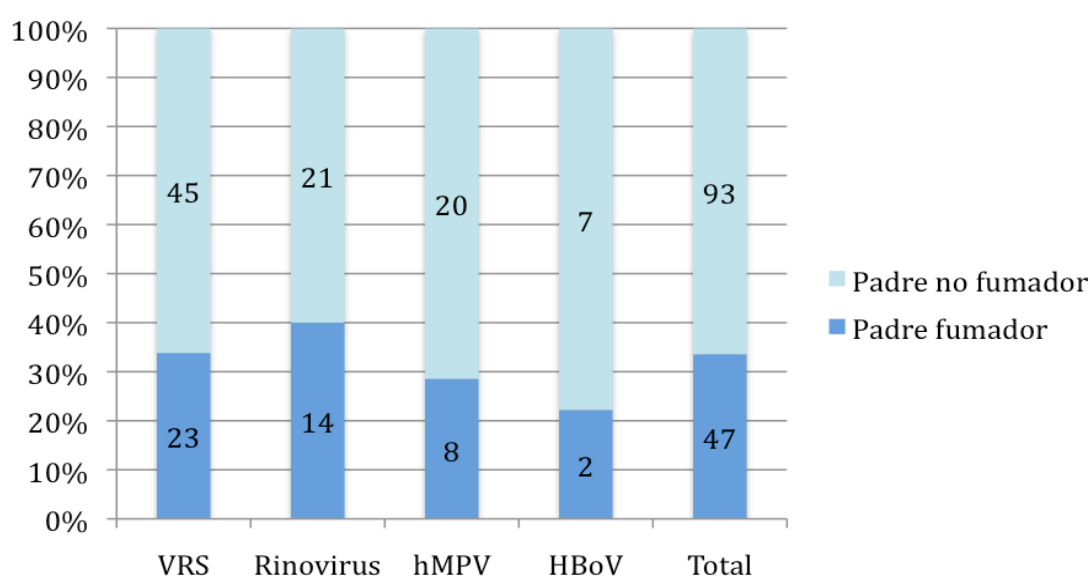


Figura 19. Exposición a tabaco al realizar el estudio (padre fumador)

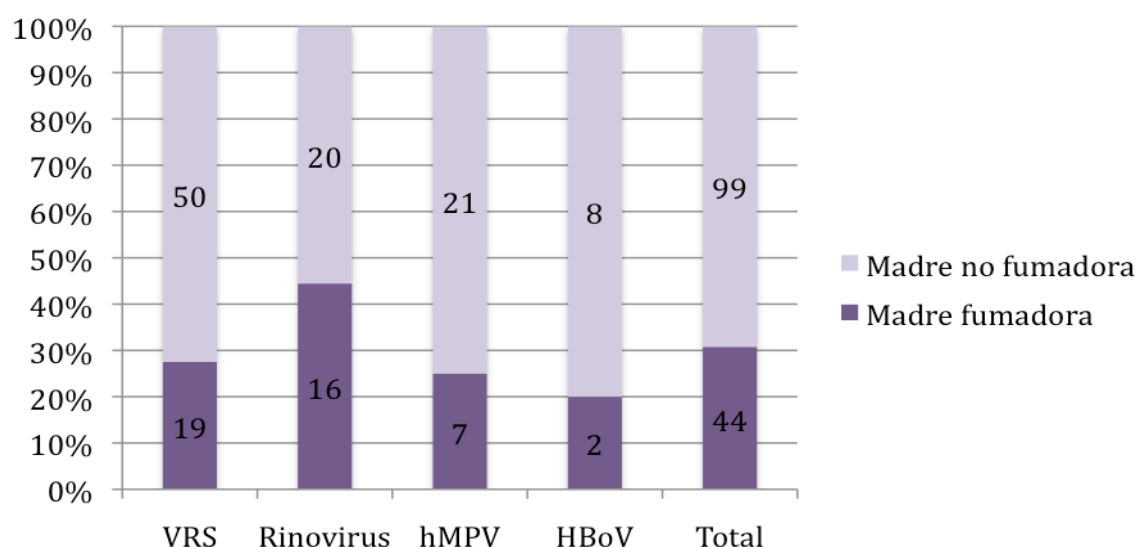


Figura 20. Exposición a tabaco al realizar el estudio (madre fumadora)

En el momento de la bronquiolitis, fumaba el 32,6% de los padres (46/141) y el 24,5% de las madres (35/143). Por grupos de virus, fumaban el 29,4% de los padres del grupo de niños con infección por VRS (20/68), el 37,1% del grupo de rinovirus (13/35), el 39,3% del grupo de hMPV (11/28) y el 20% del grupo de HBoV (2/10), $p=0,59$. En cuanto a las madres, fumaban el 17,4% del grupo de VRS (12/69), el 36,1% del grupo de rinovirus (13/36), el 28,6% del grupo de hMPV (8/28) y el 20% del grupo de HBoV (2/10), $p=0,18$, Figuras 21 y 22.

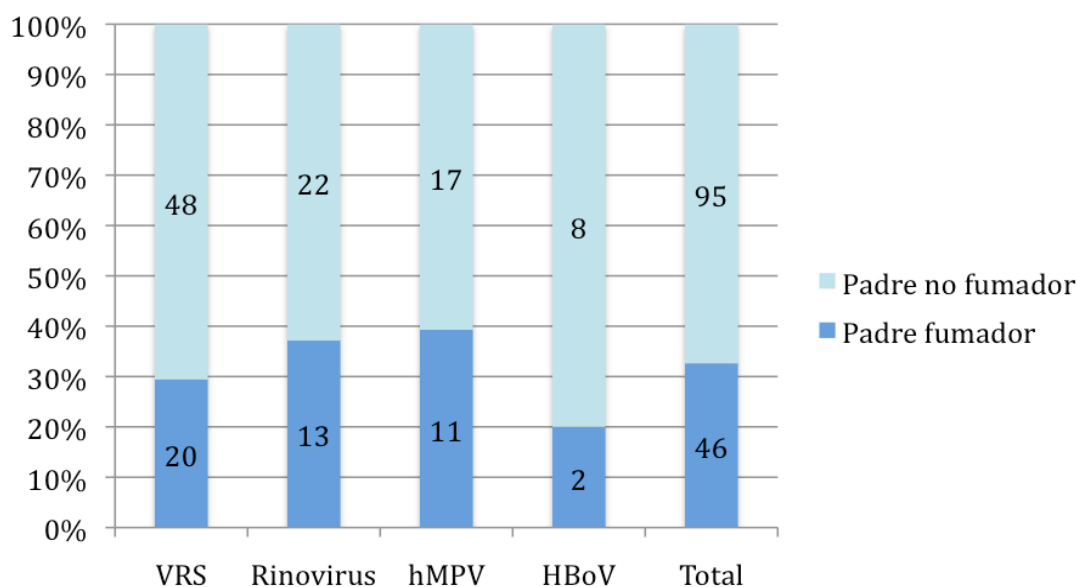


Figura 21. Exposición a tabaco al padecer la bronquiolitis (padre fumador)

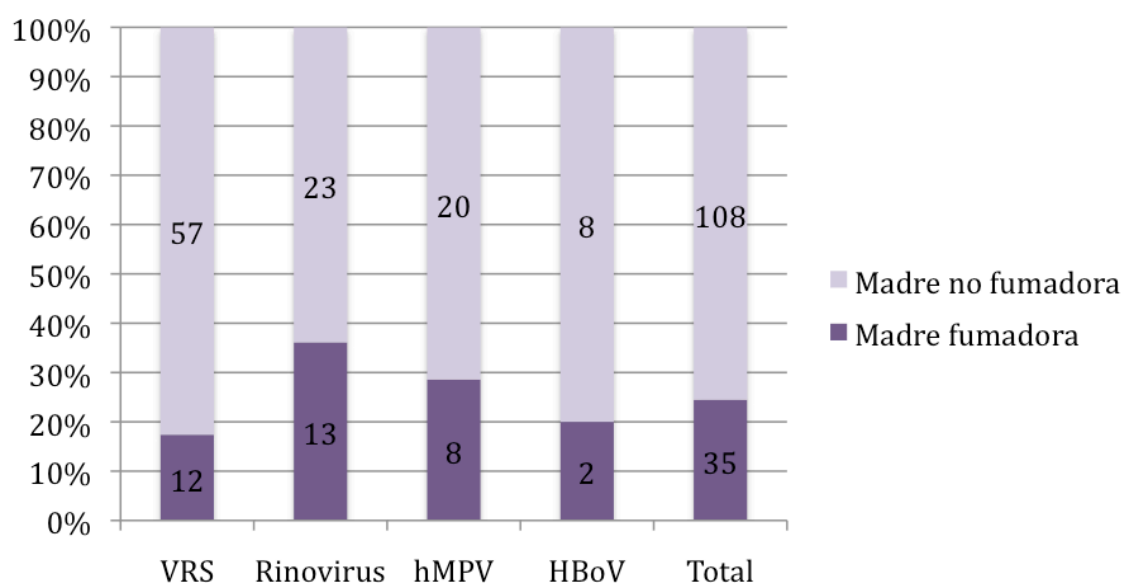


Figura 22. Exposición a tabaco al padecer la bronquiolitis (madre fumadora)

El 16,9% (24/142) de las madres referían haber fumado durante el embarazo: 10/69 en el grupo de infección por VRS (14,5%), 9/35 en el grupo de rinovirus (25,7%), 5/28 en el grupo de hMPV (17,9%) y 0/10 en el grupo de HBoV, $p=0,23$, Figura 23.

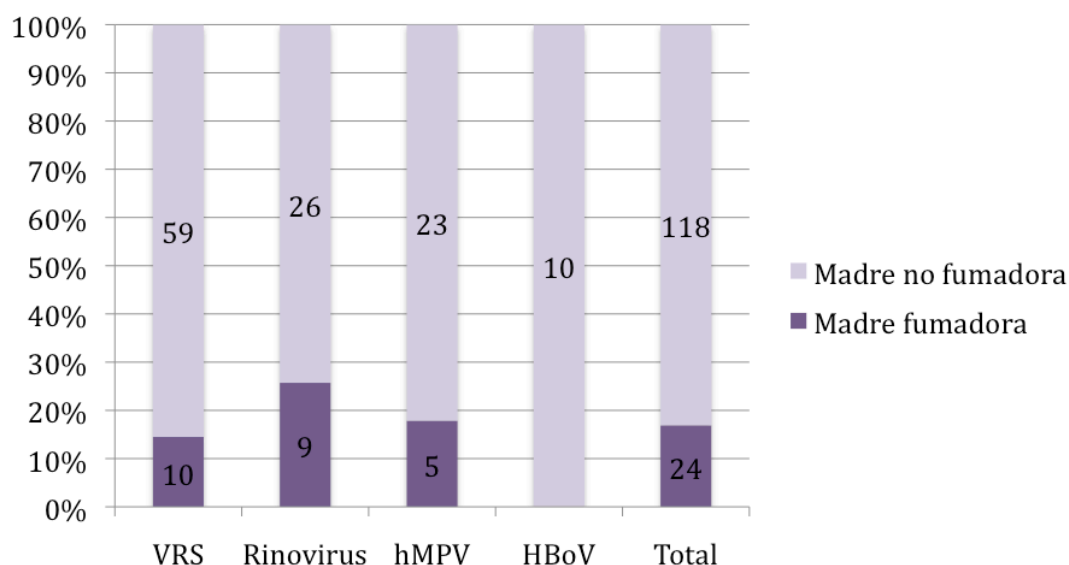


Figura 23. Exposición a tabaco durante el embarazo

El 12,1% de los niños (17/140) tenía **animales en domicilio** en el momento de la bronquiolitis, siendo los más expuestos los niños con bronquiolitis por hMPV y los menos expuestos los VRS: 3/66 en el grupo de VRS (4,5%), 6/36 en el grupo de rinovirus (16,7%), 7/28 en el grupo de hMPV (25%) y 1/10 en el grupo de HBoV (10%), $p=0,034$, Figura 24.

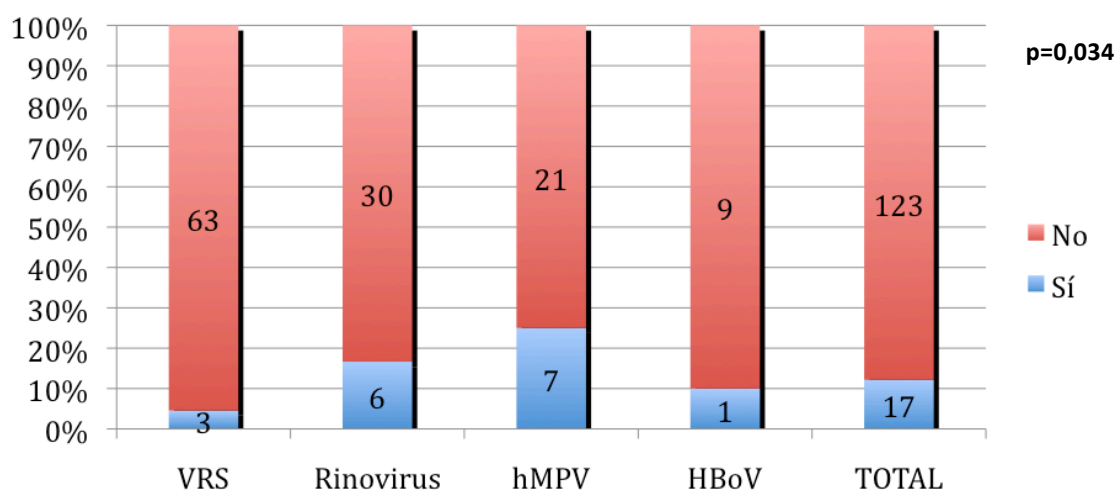


Figura 24. Exposición a animales en domicilio en el momento de la bronquiolitis

El animal más frecuente fue el perro (13 casos, 76, %), seguido del gato (2 casos, 11,8%), Figura 25.

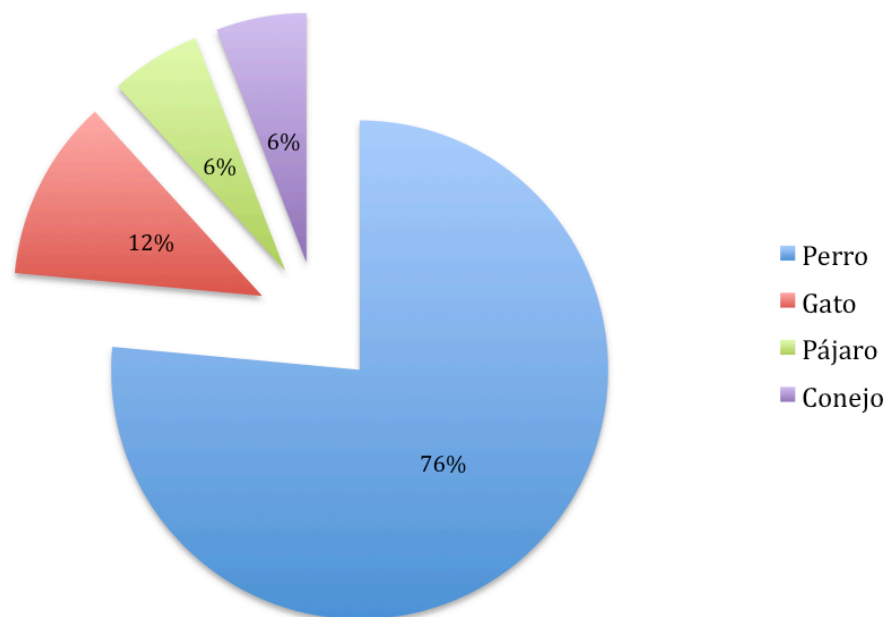


Figura 25. Tipo de animal en domicilio en el momento de la bronquiolitis

De los niños estudiados, 101/129 (78,3%) habían recibido **profilaxis con vitamina D**, siendo los niños con bronquiolitis por hMPV los que menos frecuentemente la habían tomado: 59/69 en el grupo de VRS (85,5%), 27/36 en el grupo de rinovirus (75%), 8/14 en el grupo de hMPV (57%) y 7/10 en el grupo de HBoV (70%), $p=0,076$, Figura 26.

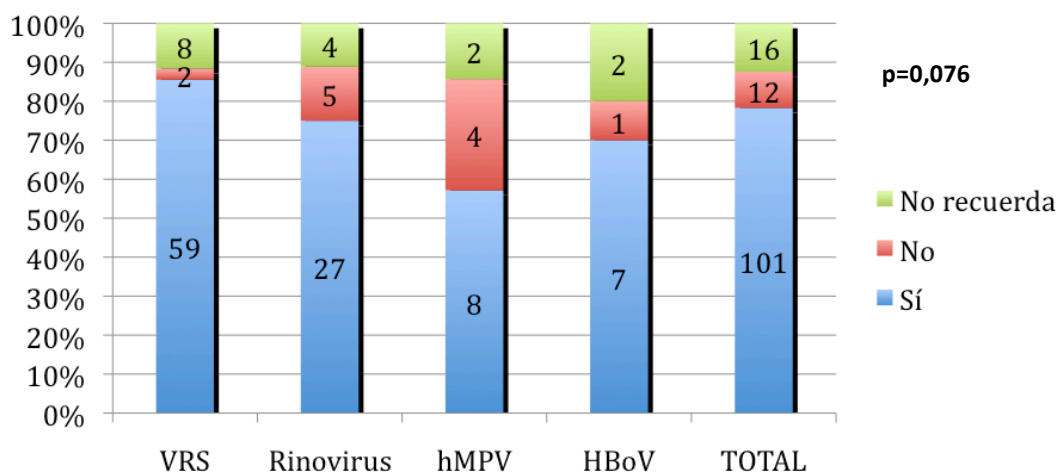


Figura 26. Administración de vitamina D en el primer año de vida

En cuanto al **tipo de lactancia**, 101/128 (78,9%) recibieron lactancia materna (exclusiva o mixta): 51/70 en el grupo de VRS (72,9%), 27/34 en el grupo de rinovirus (79,4%), 14/14 en el grupo de hMPV (100%) y 9/10 en el grupo de HBoV (90%), $p=0,11$, Figura 27.

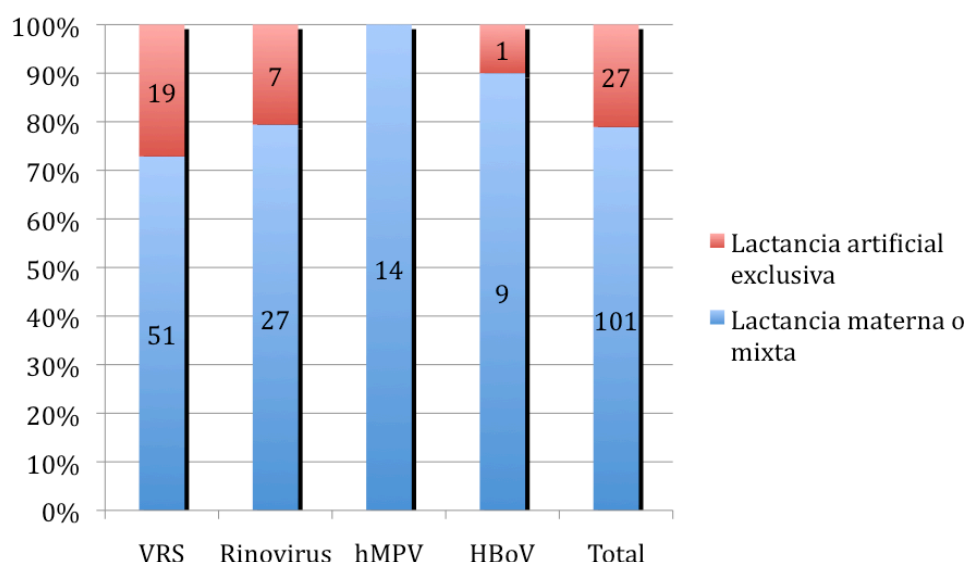


Figura 27. Tipo de lactancia

Respecto a la **duración de la lactancia materna**, la media fue $7,08 \pm 6,13$ meses. No encontramos diferencias según el tipo de virus causante de la bronquiolitis: $6,71 \pm 5,39$ meses en VRS; $7,39 \pm 6,49$ en rinovirus; $7,96 \pm 8,89$ en hMPV y $6,83 \pm 4,9$ en HBoV, $p=0,916$, Figura 28.

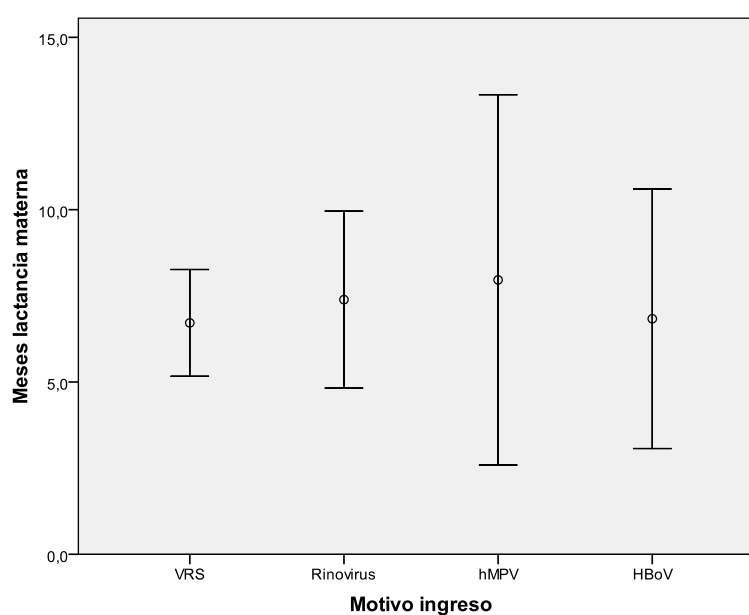


Figura 28. Duración de lactancia materna (meses), media \pm IC 95%

1.2. Función pulmonar y sensibilización alérgica

Se obtuvieron 69 **espirometrías** valorables. La edad media en el momento de realizarla era de $6,43 \pm 1,43$ años. Sólo se identificó un paciente con FEV₁ basal por debajo del 80% del valor teórico (78%), tratándose de un niño con sibilancias recurrentes. Todos los niños presentaron FEV₁/FVC basal superior al 80%.

Los pacientes con bronquiolitis por hMPV presentaron los valores más altos de FEV₁ y FVC basales, y los pacientes con infección por HBoV los más bajos. La relación FEV₁/FVC y el FEF₅₀ fueron similares en los 4 grupos, Tabla 3 y Figuras 29-31.

	VRS n=40	Rinovirus n=16	hMPV n=6	HBoV n=7	p
FEV ₁	103,9 ± 11,8	100,1 ± 9,8	113,1 ± 5,8	99,2 ± 4,9	0,058
FVC	97,1 ± 13,8	91,7 ± 11,2	105,1 ± 7,2	89,9 ± 5	0,07
FEV ₁ /FVC	107,6 ± 8,2	109,3 ± 6,8	107,4 ± 6,1	111,1 ± 9	0,677
FEF ₅₀	92,4 ± 21	104,6 ± 29,6	97,1 ± 18,7	103,5 ± 23,2	0,293

Tabla 3. Resultados de espirometría basal en pacientes con bronquiolitis(media ± DS)

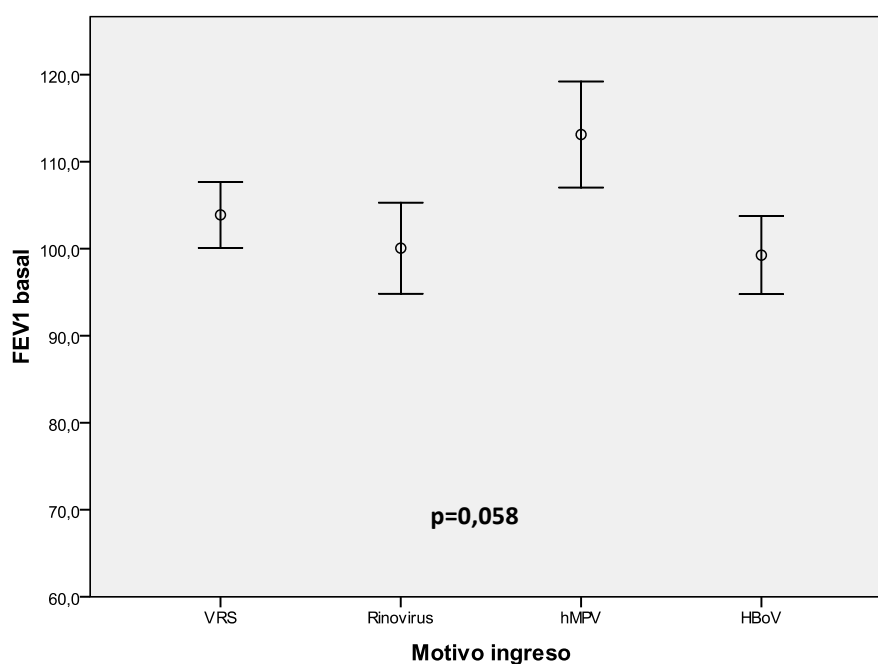


Figura 29. FEV₁ basal, media ± IC 95%

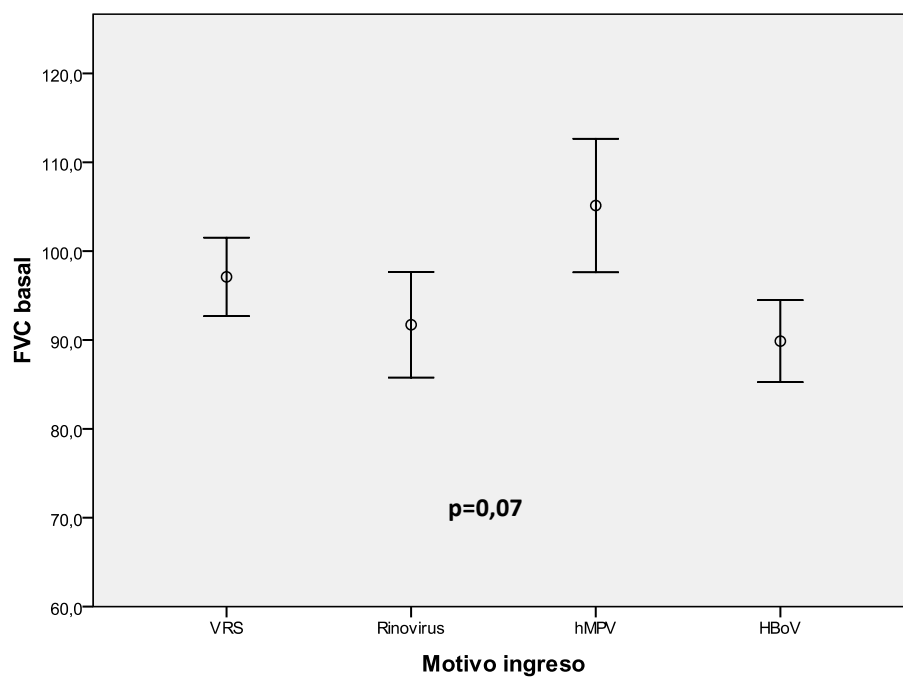


Figura 30. FVC basal, media \pm IC 95%

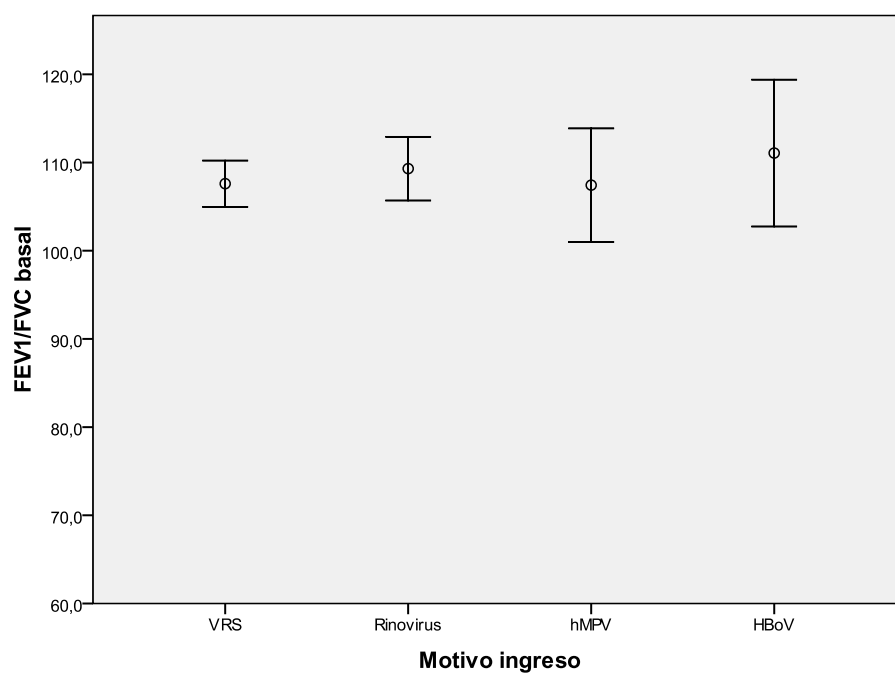


Figura 31. FEV₁/FVC basal, media \pm IC 95%

Se realizó prueba broncodilatadora a 45 niños, siendo positiva en 10 de ellos (6 VRS, 3 rinovirus y un HBoV). El paciente con FEV₁ basal del 78% presentó prueba broncodilatadora positiva.

Si comparamos los pacientes asmáticos con los no asmáticos, los resultados de la espirometría son similares, tanto en los valores basales como tras la administración de broncodilatador (Tablas 4 y 5). Los valores tras broncodilatador representan el cambio porcentual sobre el valor basal.

	Asmáticos (n=21)	No asmáticos (n=48)	p
FEV ₁	104,1 ± 12,2	103 ± 10,4	0,712
FVC	98,3 ± 14,8	94,7 ± 11,6	0,276
FEV ₁ /FVC	106,6 ± 8,9	109,1 ± 7,2	0,213
FEF ₅₀	94,3 ± 27,4	100 ± 21,7	0,550

Tabla 4. Resultados de espirometría basal en pacientes con bronquiolitis, asmáticos frente a no asmáticos (media ± DS)

	Asmáticos (n=20)	No asmáticos (n=25)	p
ΔFEV ₁	5,7 ± 8,1	7 ± 7,5	0,543
ΔFVC	2,9 ± 8,9	4,3 ± 7	0,582
ΔFEV ₁ /FVC	2,8 ± 4,9	2,8 ± 6,1	0,983
ΔFEF ₅₀	19,4 ± 20	19,5 ± 21,5	0,982

Tabla 5. Resultados de espirometría tras broncodilatador en pacientes con bronquiolitis, asmáticos frente a no asmáticos (media ± DS)

Se realizaron **pruebas cutáneas** a 101 pacientes, siendo positivas en 47 de ellos (46,5%): 26/49 en el grupo de niños con bronquiolitis por VRS (53,1%), 10/23 en el grupo de rinovirus (43,5%), 8/23 en el grupo de hMPV (34,8%) y 3/6 en el grupo de HBoV (50%), $p=0,53$, Figura 32.

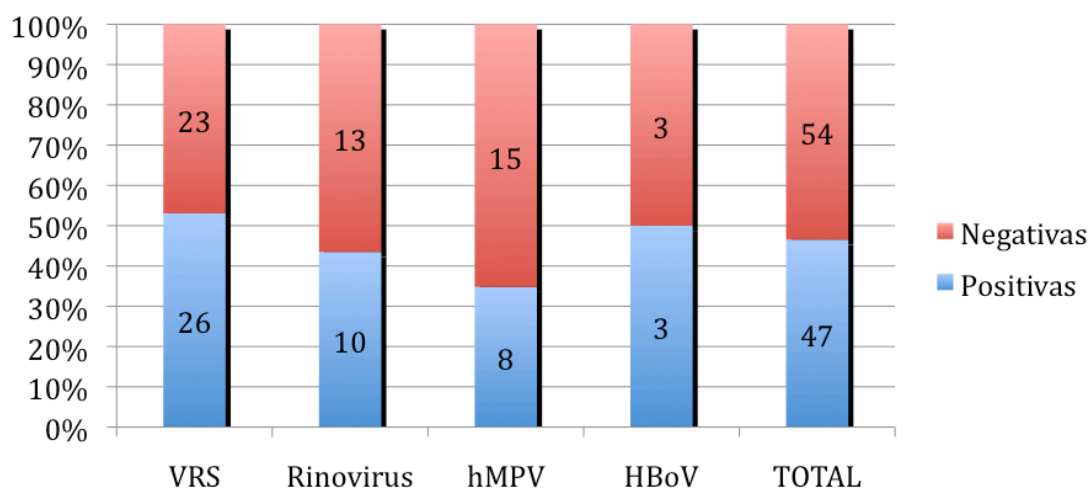


Figura 32. Sensibilización a neumoaergenos

Al comparar los pacientes con pruebas cutáneas positivas frente a los que presentaron pruebas cutáneas negativas, no se observó mayor incidencia de sibilancias recurrentes ni de asma, Figura 33.

El 83% de los pacientes con pruebas cutáneas positivas (39/47) y el 83,3% de los niños con pruebas cutáneas negativas (45/54) presentaron sibilancias recurrentes, $p=0,962$.

El 36,2% de los pacientes con pruebas cutáneas positivas (17/47) y el 33,3% de los niños con pruebas cutáneas negativas (18/54) presentaron asma, $p=0,765$.

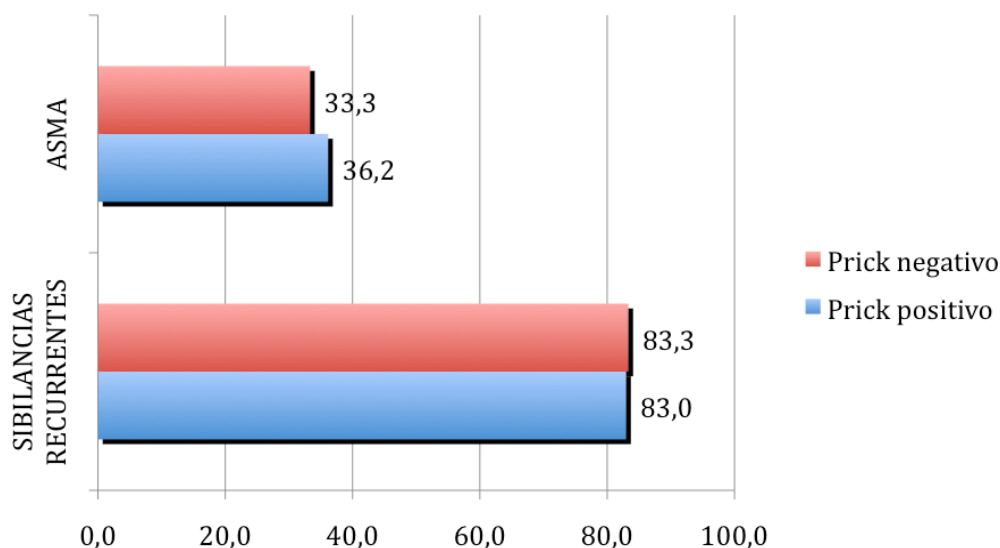


Figura 33. Prevalencia de sibilancias recurrentes y asma, casos con pruebas cutáneas positivas frente a negativas

En el grupo de pacientes con pruebas cutáneas positivas fueron significativamente más frecuentes los antecedentes personales de dermatitis atópica (27/47, 57,4%; frente a 19/54, 35,2%, $p=0,025$), rinitis (22/47, 46,8%; frente a 2/54, 3,7%, $p<0,0001$) y alergia alimentaria (13/47, 27,7%; frente a 3/54, 5,6%, $p=0,003$), Figura 34.

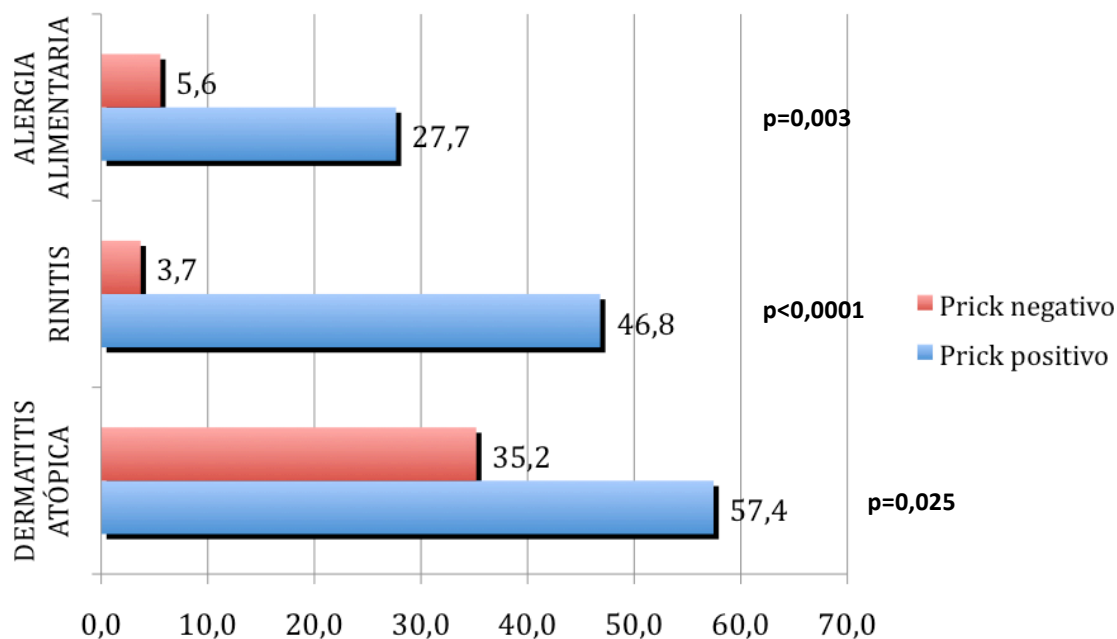


Figura 34. Antecedentes de dermatitis atópica, rinitis y alergia alimentaria, casos con pruebas cutáneas positivas frente a negativas

1.3. Síntomas respiratorios e ingresos

Síntomas respiratorios

El 88,2% de los pacientes (127/144) presentó **al menos un episodio de sibilancias** posterior a la bronquiolitis: 63/70 en el grupo de VRS (90%), 30/36 en el grupo de rinovirus (83,3%), 24/28 en el grupo de hMPV (85,7%) y 10/10 en el grupo de HBoV (100%), $p=0,468$, Figura 35.

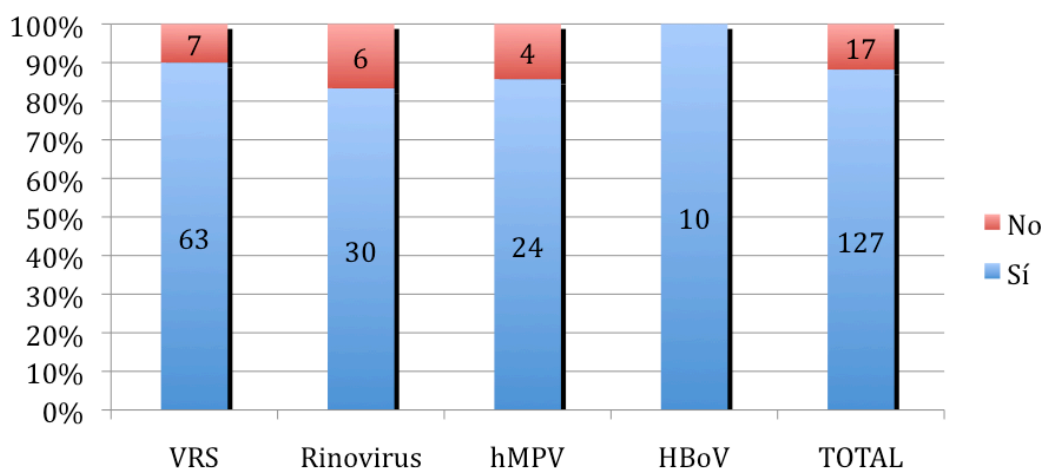


Figura 35. Pacientes con al menos un episodio de sibilancias tras la bronquiolitis

Las **sibilancias recurrentes** aparecieron en el 76,4% de los casos (110/144): 50/70 en el grupo de VRS (71,4%), 28/36 en el grupo de rinovirus (77,8%), 22/28 en el grupo de hMPV (78,6%) y 10/10 en el grupo de HBoV (100%), $p=0,245$, Figura 36.

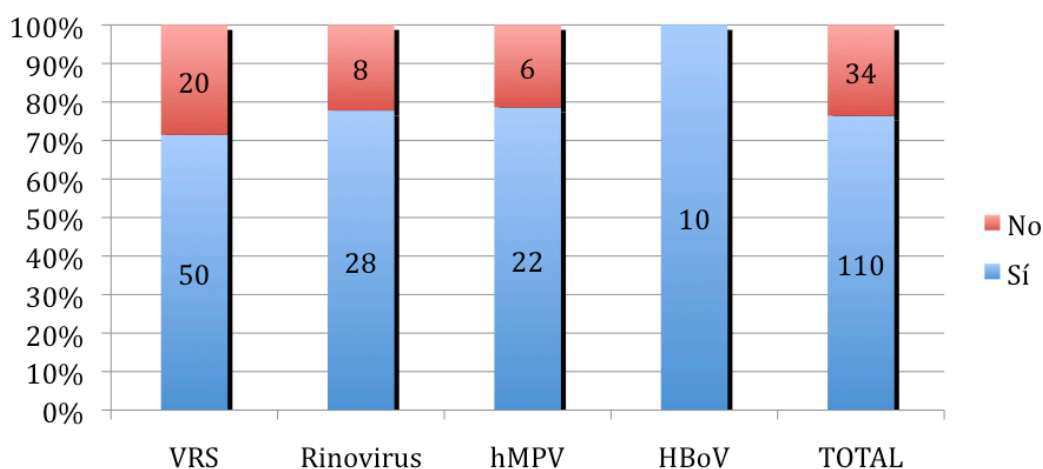


Figura 36. Pacientes con sibilancias recurrentes tras la bronquiolitis

El 16,7% de los pacientes (24/144) refería haber presentado **síntomas intercrisis** en algún momento de su evolución, siendo más frecuentes en los pacientes con rinovirus y hMPV: 5/70 en el grupo de VRS (7,1%), 9/36 en el grupo de rinovirus (25%), 9/28 en el grupo de hMPV (32,1%) y 1/10 en el grupo de HBoV (10%), $p=0,009$, Figura 37.

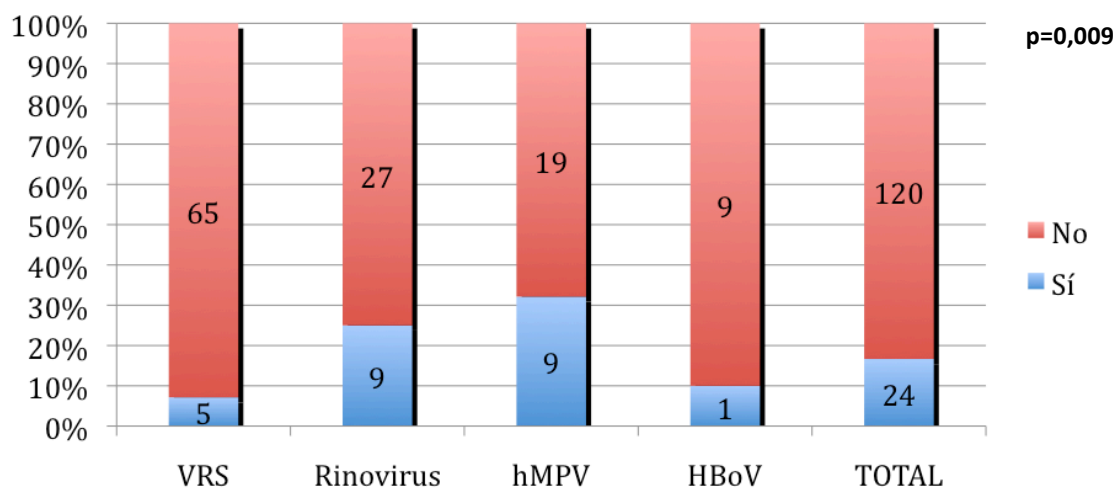


Figura 37. Pacientes con síntomas intercrisis

Si analizamos por separado cada año posterior a la bronquiolitis, durante los primeros 5 años la **incidencia de episodios de sibilancias** es similar en los cuatro virus estudiados (Figura 38 y Tabla 6).

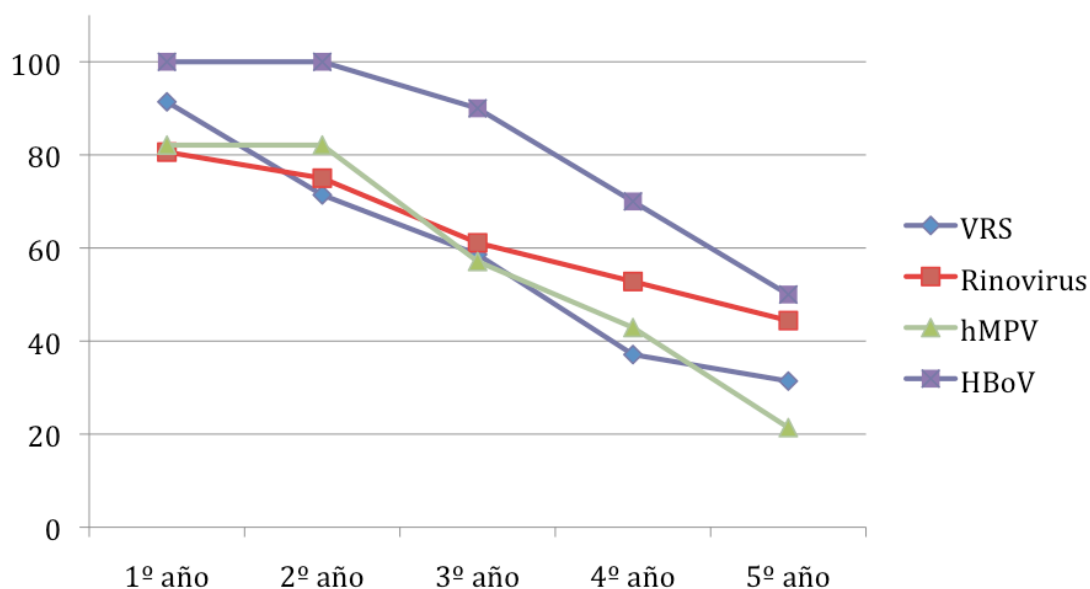


Figura 38. Incidencia de episodios de sibilancias en cada año posterior a la bronquiolitis

	1º año	2º año	3º año	4º año	5º año
VRS	64 (91,4%)	50 (71,4%)	41 (58,6%)	26 (37,1%)	22 (31,4%)
Rinovirus	29 (80,6%)	27 (75%)	22 (61,1%)	19 (52,8%)	16 (44,4%)
hMPV	23 (82,1%)	23 (82,1%)	16 (57,1%)	12 (42,9%)	6 (21,4%)
HBoV	10 (100%)	10 (100%)	9 (90%)	7 (70%)	5 (50%)
TOTAL	126 (87,5%)	110 (76,4%)	88 (61,1%)	64 (44,4%)	49 (34%)
p	0,192	0,204	0,274	0,062	0,167

Tabla 6. Número de pacientes con sibilancias en cada año posterior a la bronquiolitis

En aquellos niños que presentaron sibilancias tras la bronquiolitis, el rinovirus se relaciona con mayor **número de episodios** durante los primeros 3 años tras la bronquiolitis. A partir del cuarto año tras el ingreso por bronquiolitis, no encontramos diferencias entre los cuatro virus estudiados (Figura 39 y Tabla 7).

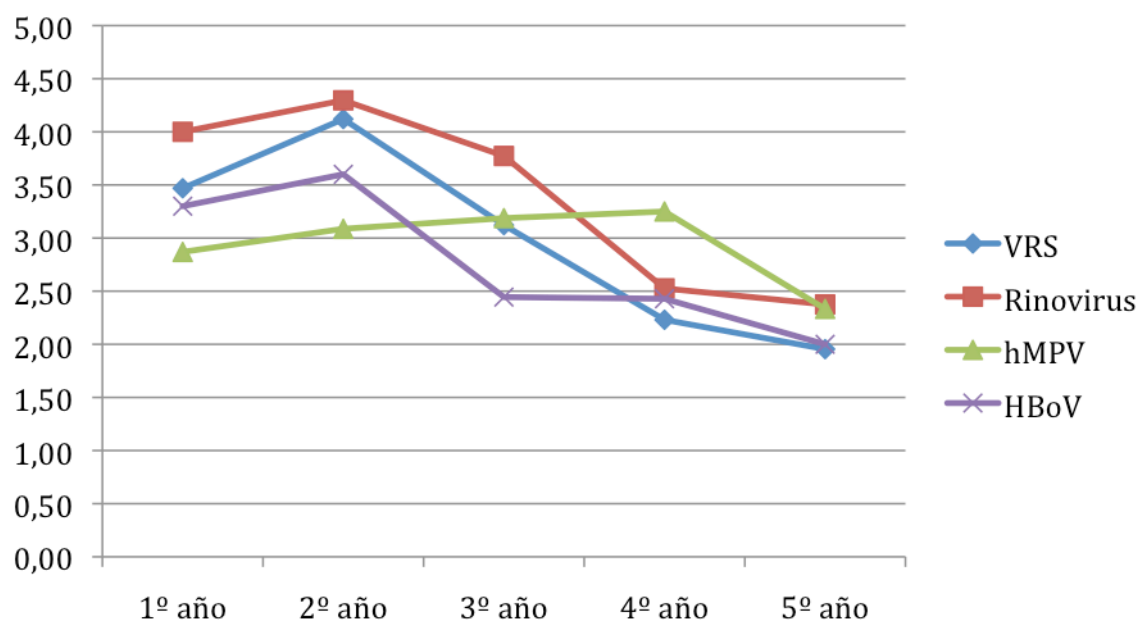


Figura 39. Media de episodios de sibilancias al año

	1° año		2° año		3° año		4° año		5° año	
	n	media±DS	n	media±DS	n	media±DS	n	media±DS	n	media±DS
VRS	64	3,5±1,7	50	4,1±1,5	41	3,1±1,5	26	2,2±1,4	22	2±1,3
Rinovirus	29	4±1,5	27	4,3±1,5	22	3,8±1,2	19	2,5±1,1	16	2,4±1,2
hMPV	23	2,9±1,6	23	3,1±1,5	16	3,2±1,3	12	3,3±1,5	6	2,3±1,5
HBoV	10	3,3±1,2	10	3,6±1,4	9	2,4±0,5	7	2,4±0,5	5	2±0,7
TOTAL	126	3,5±1,6	110	3,9±1,6	88	3,2±1,3	64	2,5±1,3	49	2,1±1,2
p	0,094		0,022		0,069		0,162		0,739	

Tabla 7. Número de episodios de sibilancias al año

El 31,9% de los pacientes (46/144) presentaba **asma** en el momento de realizar el estudio: 16/70 del grupo de VRS (22,9%), 15/36 del grupo de rinovirus (41,7%), 10/28 del grupo de hMPV (35,7%) y 5/10 del grupo de HBoV (50%), $p=0,116$, Figura 40.

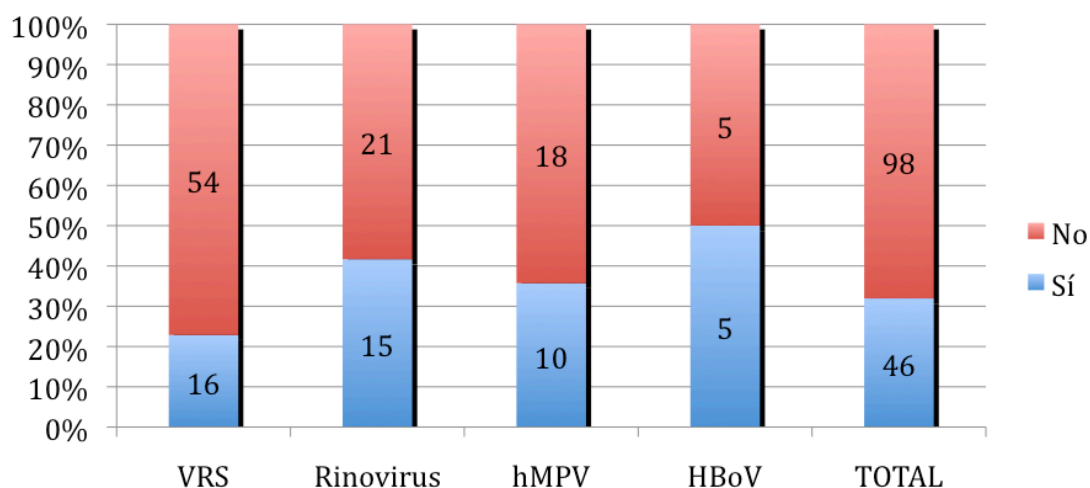


Figura 40. Pacientes con asma en el momento de realizar el estudio

Se seleccionó al subgrupo de pacientes con **8 años** cumplidos en el momento de realizar el estudio (n=33) y se analizó la presencia de síntomas respiratorios. El 27,3% (9/33) continuaba presentando a esta edad **episodios de sibilancias**: 3/16 del grupo de VRS (18,8%), 4/12 del grupo de rinovirus (33,3%), 1/4 del grupo de hMPV (25%) y 1/1 del grupo de HBoV (100%), $p=0,323$, Figura 41.

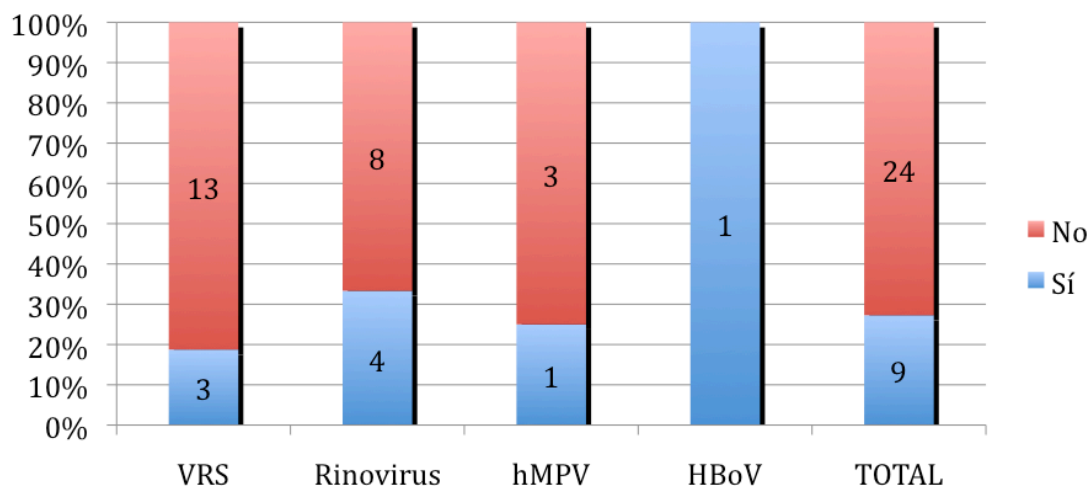


Figura 41. Pacientes con episodios de sibilancias a los 8 años de edad

Ingresos por causa respiratoria

El 23,6% de niños precisó ingreso por broncoespasmo (34/144): 12/70 del grupo de VRS (17,1%), 13/36 del grupo de rinovirus (36,1%), 6/28 del grupo de hMPV (21,4%) y 3/10 del grupo de HBoV (30%), $p=0,169$, Figura 42.

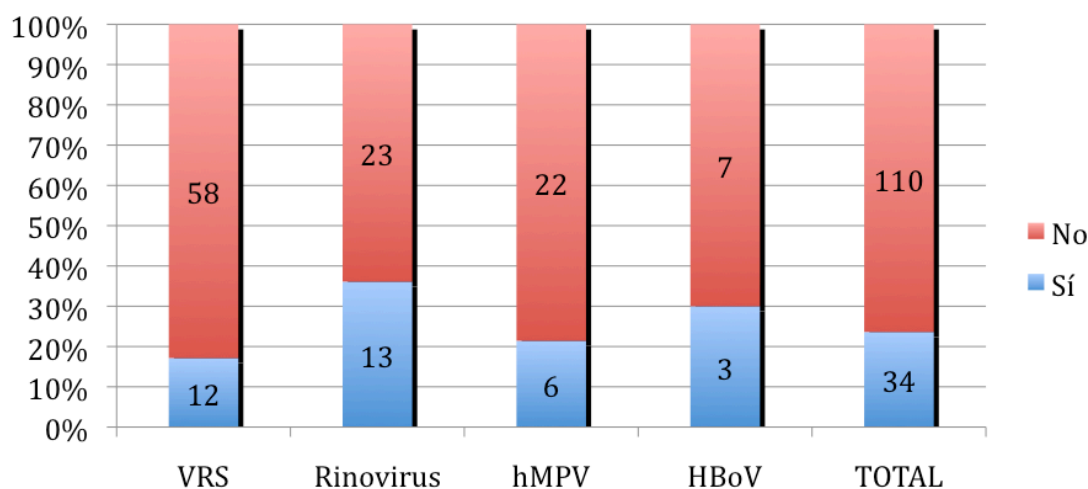


Figura 42. Ingresos por broncoespasmo

La mayoría de pacientes que ingresó por broncoespasmo lo hizo en 1 ó 2 ocasiones, Figura 43. El 53% (18/34) ingresaron una vez, el 26% (9/34) dos veces, el 12% (4/34) 3 veces y el 9% (3/34) 4 o más veces. La mediana de ingresos fue 1 y el rango intercuartílico 1-2, sin existir diferencias entre los virus estudiados ($p=0,953$).

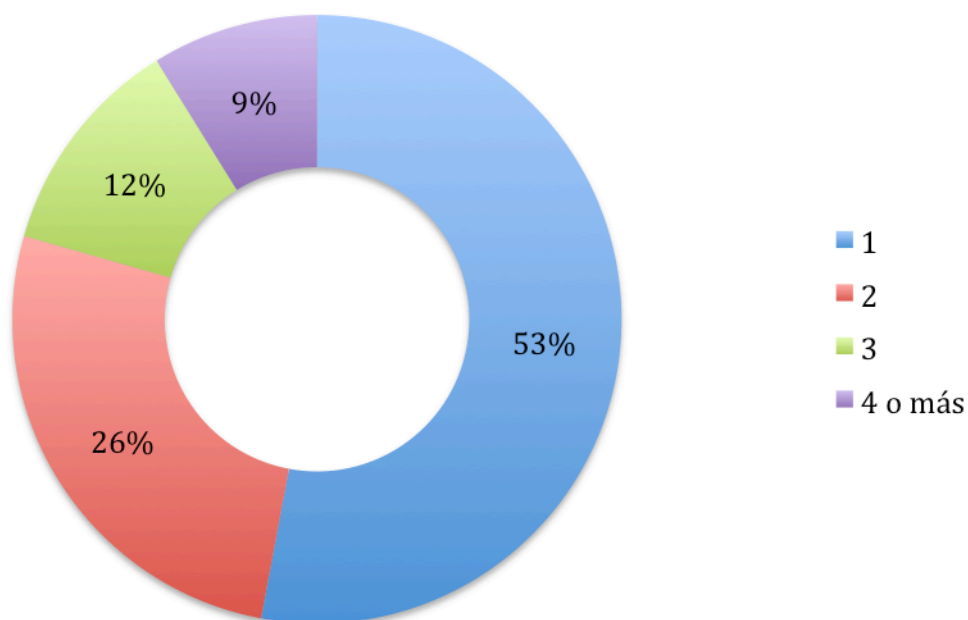


Figura 43. Número de ingresos por broncoespasmo

Tratamiento de mantenimiento

El 55,6% de los pacientes (80/144) precisó tratamiento de mantenimiento, siendo la budesonida el fármaco más utilizado (72/80, 90%), seguida por montelukast (58/80, 72,5%). El 12,5% (10/80) utilizó otros tratamientos (corticoides diferentes a la budesonida, agonistas β_2 de acción prolongada), Figura 44.

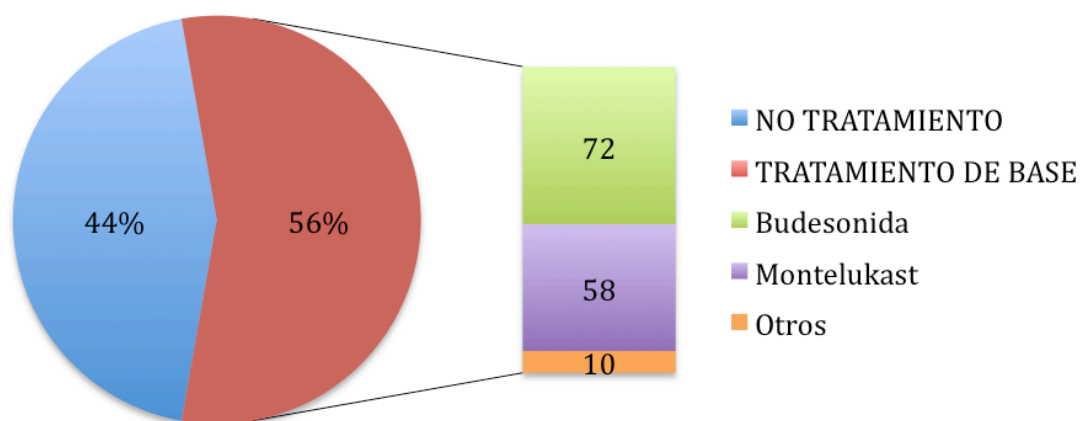


Figura 44. Uso de tratamiento de mantenimiento

El uso de tratamiento de mantenimiento fue similar en los diferentes virus estudiados: 40/70 en el grupo de VRS (57,1%), 21/36 en el grupo de rinovirus (58,3%), 13/28 en el grupo de hMPV (46,4%) y 6/10 en el grupo de HBoV (60%), $p=0,751$, Figura 45.

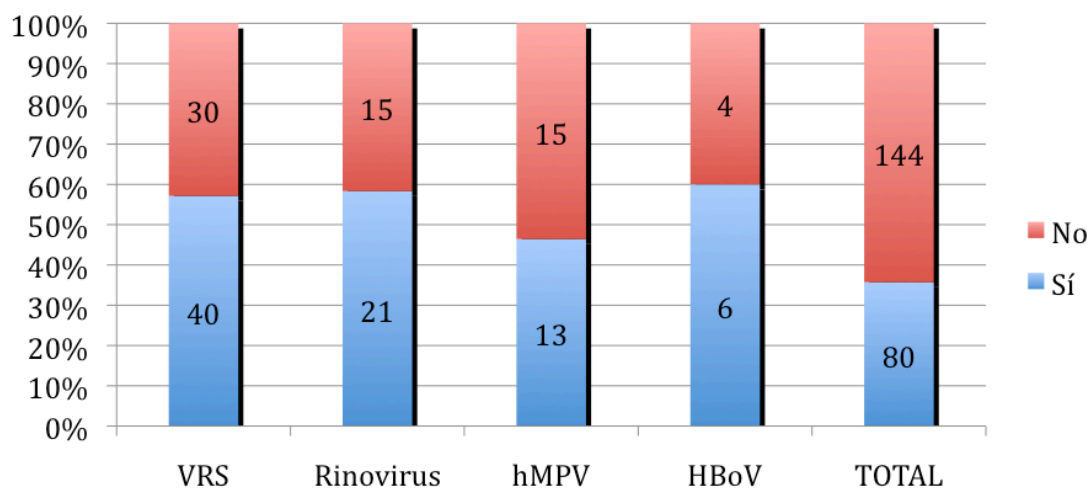


Figura 45. Uso de tratamiento de mantenimiento según la etiología de la bronquiolitis

2. Comparación con grupo control

2.1. Características epidemiológicas

Edad. La edad media fue de $6,1 \pm 1,6$ años en el grupo de casos y $6,5 \pm 1,2$ años en los controles, $p=0,008$.

Prematuridad. El antecedente de parto pretérmino fue significativamente más frecuente en el grupo de casos (27,1%, 39/144) que en el grupo control (7,6%, 11/144), $p<0,0001$, Figura 46.

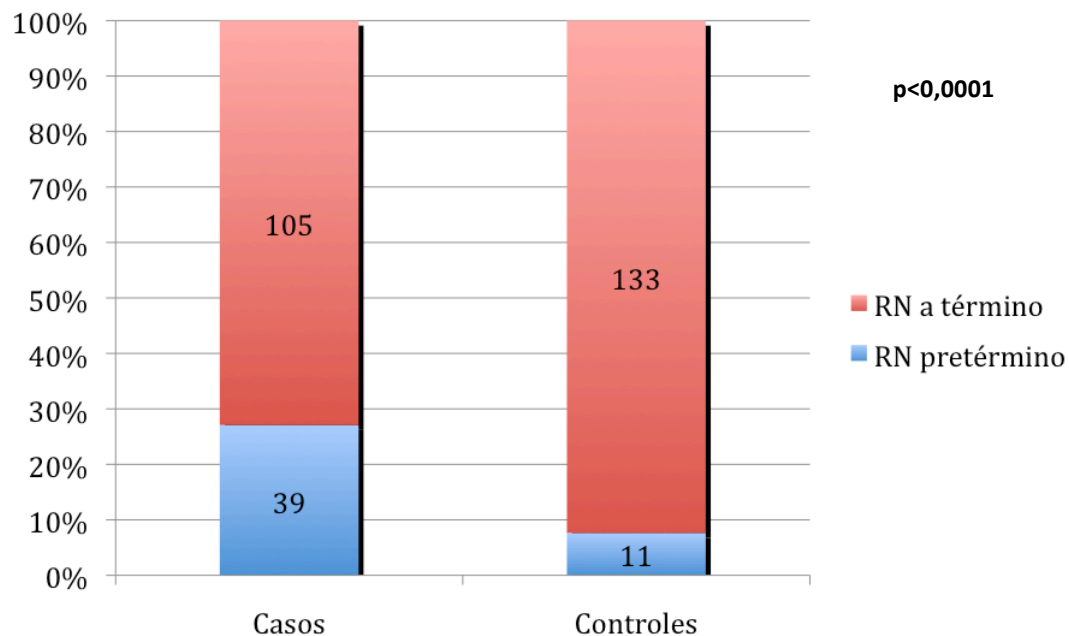


Figura 46. Antecedente de prematuridad, casos frente a controles

2.2. Síntomas respiratorios e ingresos

La presencia de **al menos un episodio de sibilancias** fue significativamente superior en los pacientes con antecedente de bronquiolitis (127/144, 88,2%) que en los controles (23/144, 16%), $p<0,0001$, Figura 47. El riesgo relativo fue 5,52 (IC95% 3,78-8,07).

Respecto al momento en que aparecieron los episodios de sibilancias en el grupo control, en 13 niños ocurrieron exclusivamente en el tercer año de vida, mientras que en 10 pacientes se iniciaron más tarde ($n=5$) o bien persistieron tras iniciarse a los 3 años ($n=5$).

Las **sibilancias recurrentes** también fueron más frecuentes en el grupo de casos: 110/144 (76,4%) frente a 7/144 (4,9%) en los controles, $p<0,0001$, Figura 47, riesgo relativo 15,39 (IC95% 7,43-31,86).

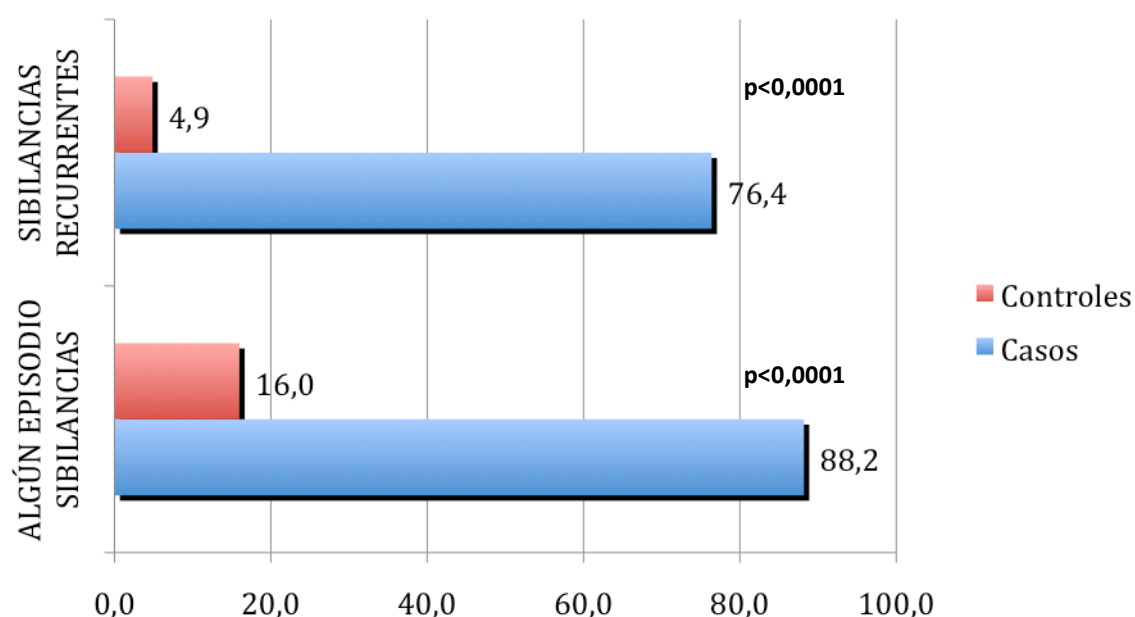


Figura 47. Prevalencia de al menos un episodio de sibilancias y sibilancias recurrentes, casos frente a controles

Si consideramos los pacientes con **fenotipo de sibilancias tempranas persistentes** (comienzo en primeros 3 años de vida y persistencia a los 5-6 años de edad), la prevalencia en el grupo de casos fue del 34% (49/144), frente al 3,5% (5/144) de los controles, $p<0,0001$, Figura 48, riesgo relativo 9,8 (IC95% 4'02-23,88).

En el momento de realizar el estudio, presentaba **asma** el 31,9% (46/144) de los casos y el 4,9% (7/144) de los controles, $p<0,0001$, Figura 48, riesgo relativo 6,57 (IC95% 3,07-14,06).

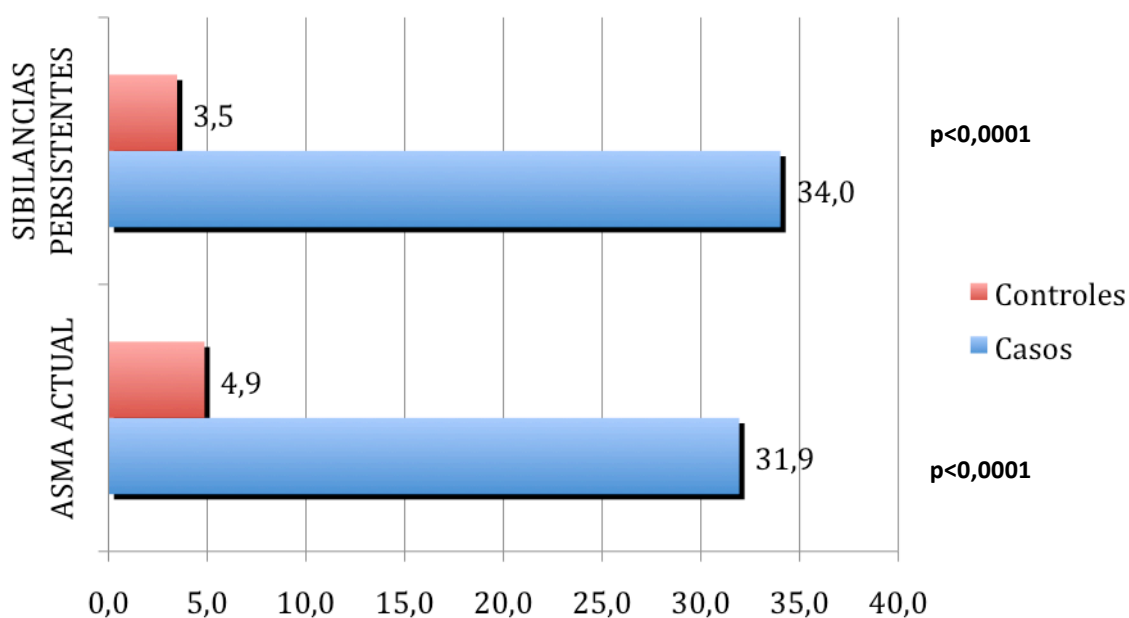


Figura 48. Prevalencia de sibilancias tempranas persistentes y asma actual, casos frente a controles

Para evitar el papel confusor de la prematuridad, se repitieron los análisis previos comparando el grupo control con el grupo de pacientes con bronquiolitis estratificando por antecedente de prematuridad, manteniéndose la asociación significativa entre antecedente de ingreso por bronquiolitis y aparición de algún episodio de sibilancias, sibilancias recurrentes y asma.

El riesgo relativo de asma en cada infección estudiada en comparación con el grupo control se recoge en la Tabla 8.

	Pacientes con asma (%)	Riesgo relativo (IC 95%)	p
VRS	16/70 (22,9%)	4,7 (2,03-10,9)	0,0003
Rinovirus	15/36 (41,7%)	8,57 (3,78-19,45)	<0,0001
hMPV	10/28 (35,7%)	7,35 (3,06-17,66)	<0,0001
HBoV	5/10 (50%)	10,29 (3,97-26,65)	<0,0001
Controles	7/144 (4,9%)	1	-

Tabla 8. Riesgo relativo de asma según el virus causante de la bronquiolitis

En el subgrupo de pacientes con **8 años** cumplidos en el momento de realizar el estudio, continuaba presentando episodios de **sibilancias** el 27,3% (9/33) de los casos, frente al 2,6% (1/38) de los controles, $p=0,004$, Figura 49, riesgo relativo 10,36 (IC95% 1,39-77,55).

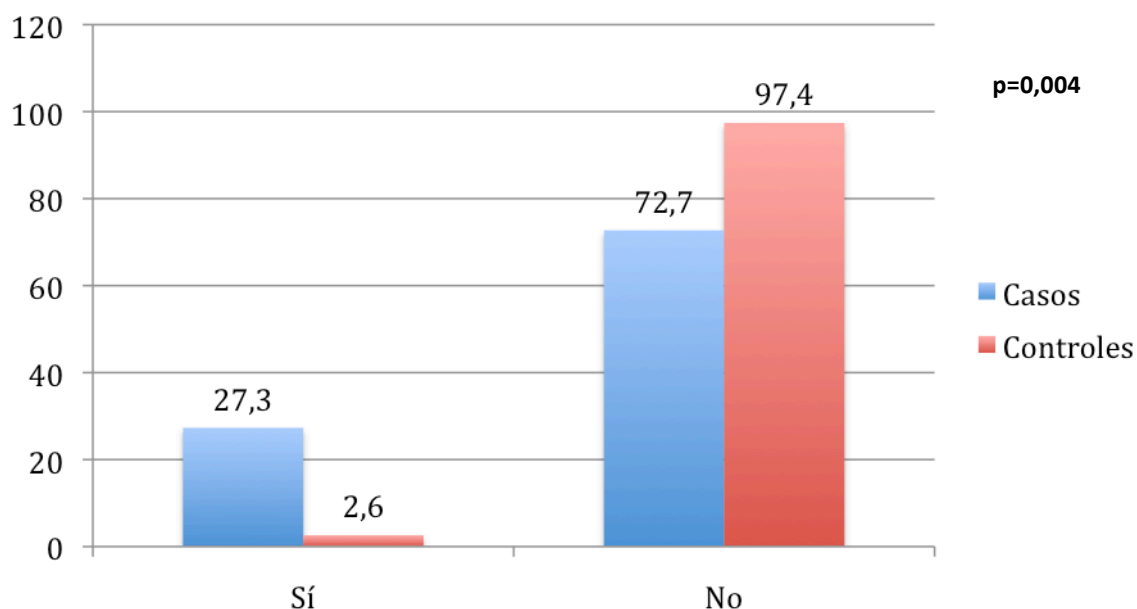


Figura 49. Pacientes con sibilancias a los 8 años de edad, casos frente a controles

El uso de **tratamiento de mantenimiento** fue significativamente superior en los casos: 55,6% (80/144), frente a 2,1% (3/144) en los controles, $p<0,0001$.

Los **ingresos por broncoespasmo** ocurrieron exclusivamente en el grupo de casos, en el 23,6% (34/144) de los pacientes, $p<0,0001$, Figura 50.

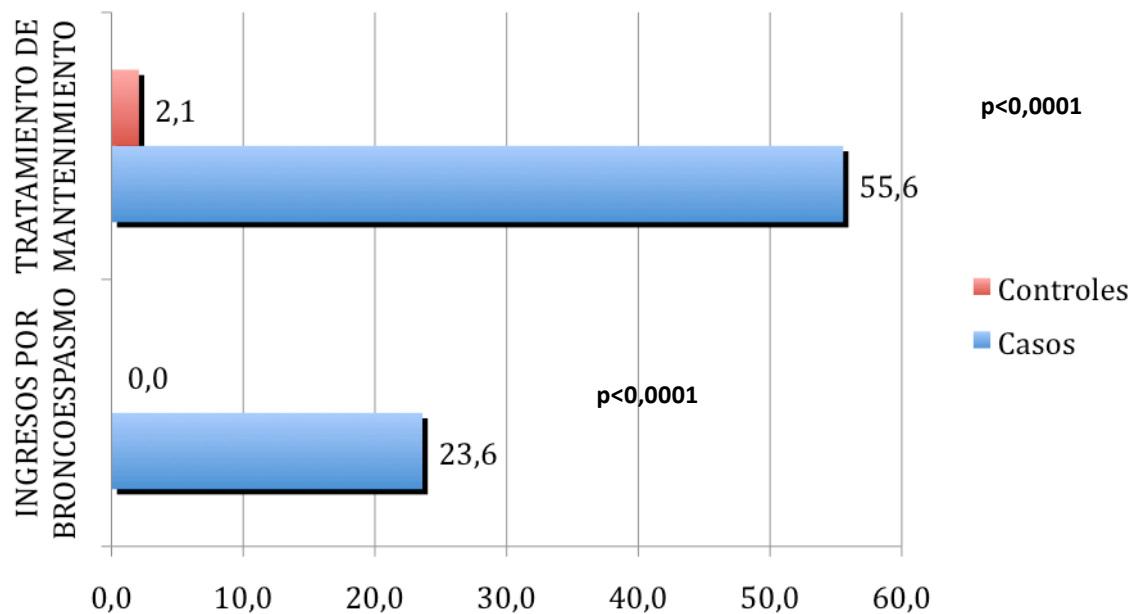


Figura 50. Uso de tratamiento de mantenimiento e ingresos por broncoespasmo, casos frente a controles

3. Comparación de pacientes con bronquiolitis VRS positivo frente a VRS negativo

3.1. Características epidemiológicas

Los pacientes con bronquiolitis por VRS presentaron más frecuentemente dermatitis atópica y rinitis, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La comparación entre las características epidemiológicas de ambos grupos se recoge en la Tabla 9.

	TOTAL	VRS +	VRS -	p
Edad al ingreso (días)	160,8 ± 133,2	150,4 ± 120	170,7 ± 144,7	0,362
Edad actual (años)	6 ± 1,5	6,1 ± 1,3	6 ± 1,7	0,699
Sexo varón	91 (63,2%)	40 (57,1%)	51 (68,9%)	0,143
Prematuridad	39 (27,1%)	19 (27,1%)	20 (27%)	0,987
Enfermedad pulmonar crónica	2 (1,4%)	2 (2,9%)	0	0,235
Ventilación mecánica en periodo neonatal	6 (4,2%)	4 (5,7%)	2 (2,7%)	0,432
Dermatitis atópica	64 (44,4%)	36 (51,4%)	28 (37,8%)	0,101
Rinitis	33 (22,9%)	19 (27,1%)	14 (18,9%)	0,241
Alergia alimentaria	19 (13,2%)	8 (11,4%)	11 (14,9%)	0,543

Tabla 9. Comparación de características de pacientes VRS positivo y VRS negativo

En cuanto a los **antecedentes familiares**, en los pacientes con bronquiolitis por VRS fueron significativamente más frecuentes los antecedentes de asma en el padre y hermanos, al igual que la atopia, aunque en este último caso no se alcanzó la significación estadística (Tabla 10).

	TOTAL	VRS +	VRS -	p
1. ASMA				
Padre	14 (9,8%)	11 (15,9%)	3 (4,1%)	<u>0,024</u>
Madre	20 (13,9%)	9 (12,9%)	11 (14,9%)	0,728
Hermanos	46 (31,9%)	28 (40%)	18 (24,3%)	<u>0,044</u>
2. ATOPIA				
Padre	41 (28,7%)	23 (33,3%)	18 (24,3%)	0,234
Madre	33 (22,9%)	16 (22,9%)	17 (23%)	0,987
Hermanos	47 (32,6%)	27 (38,6%)	20 (27%)	0,139

Tabla 10. Comparación de antecedentes familiares de pacientes VRS positivo y VRS negativo

Dentro de los **factores sociales y ambientales** que se han relacionado con el desarrollo de asma y sibilancias recurrentes, observamos menor frecuencia de lactancia materna en pacientes VRS positivo, mientras que los pacientes VRS negativo presentaron mayor exposición a tabaco (madres fumadoras en el momento de la bronquiolitis) y a animales en domicilio y menor frecuencia de administración de vitamina D (Tabla 11).

	TOTAL	VRS +	VRS -	p
Hermanos menores de 5 años	68 (53,5%)	39 (55,7%)	29 (50,9%)	0,587
Asistencia a guardería	89 (71,8%)	48 (69,6%)	41 (74,5%)	0,541
Exposición al tabaco en el momento de realizar el estudio:				
Padre	47 (33,6%)	23 (33,8%)	24 (33,3%)	0,951
Madre	44 (30,8%)	19 (27,5%)	25 (33,8%)	0,419
Exposición al tabaco durante la bronquiolitis:				
Padre	46 (32,6%)	20 (29,4%)	26 (35,6%)	0,432
Madre	35 (24,5%)	12 (17,4%)	23 (31,1%)	0,057
Tabaco en el embarazo	24 (16,9%)	10 (14,5%)	14 (19,2%)	0,457
Animales durante la bronquiolitis	17 (12,1%)	3 (4,5%)	14 (18,9%)	<u>0,01</u>
Lactancia materna	101 (78,9%)	51 (72,9%)	50 (86,2%)	0,065
Vitamina D	101 (78,3%)	59 (85,5%)	42 (70%)	<u>0,033</u>

Tabla 11. Comparación de factores sociales y ambientales de pacientes VRS positivo y VRS negativo

3.2. Síntomas respiratorios e ingresos

La presencia de **al menos un episodio de sibilancias** tras el ingreso por bronquiolitis fue similar en pacientes VRS positivo y VRS negativo: 63/70 (90%) frente a 64/74 (86,5%) respectivamente, $p=0,514$, Figura 51.

Las **sibilancias recurrentes** fueron más frecuentes en el grupo VRS negativo: 60/74 (81,1%) frente a 50/70 (71,4%) en los VRS positivo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,173$), Figura 51.

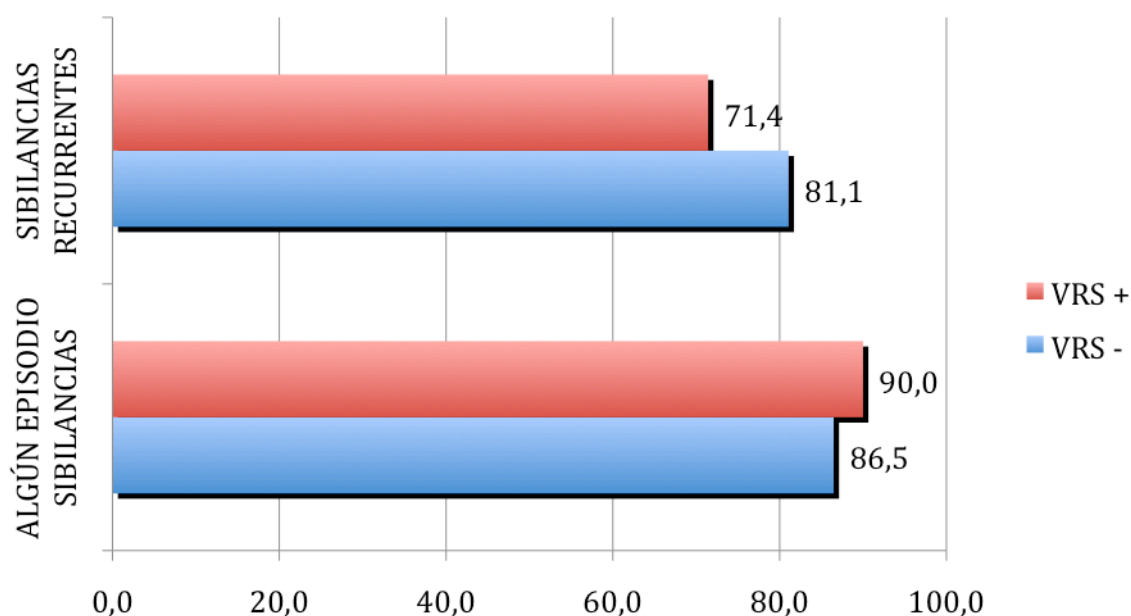


Figura 51. Prevalencia de al menos un episodio de sibilancias y sibilancias recurrentes, VRS positivo frente a VRS negativo

Los **síntomas intercrisis** fueron significativamente más frecuentes en los pacientes VRS negativo: 19/74 (25,7%) frente a 5/70 (7,1%) en los VRS positivo, $p=0,003$, Figura 52.

El uso de **tratamiento de mantenimiento** fue similar en ambos grupos: 40/74 (54,1%) en VRS negativo y 40/70 (57,1%) en VRS positivo, $p=0,709$, Figura 52.

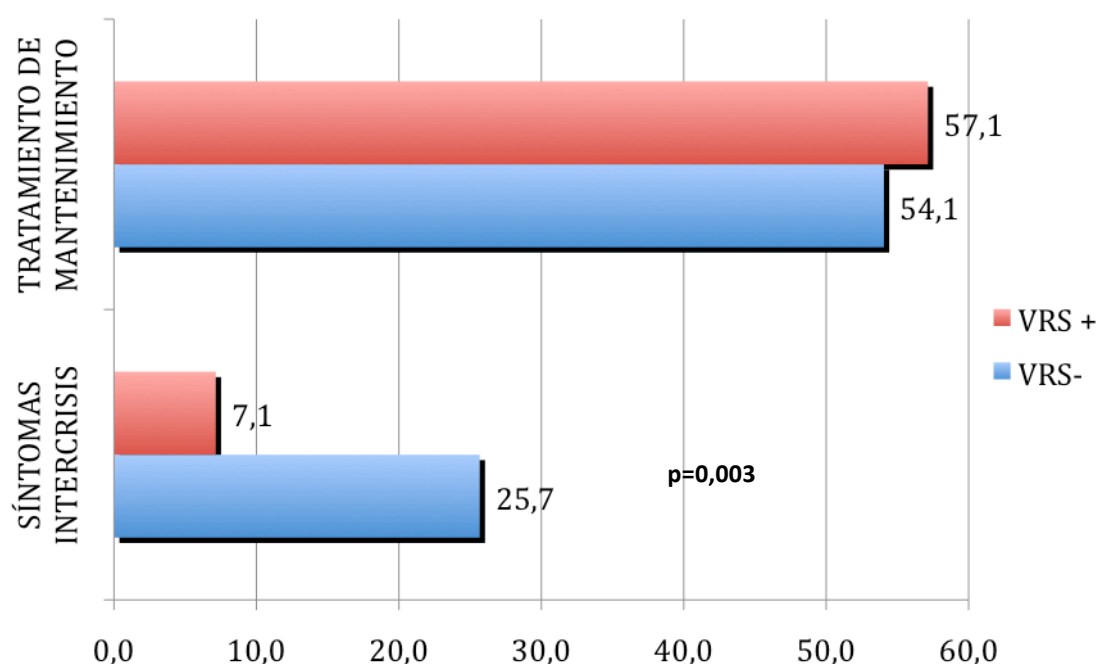


Figura 52. Síntomas intercrisis y uso de tratamiento de mantenimiento, VRS positivo frente a VRS negativo

La **incidencia de episodios de sibilancias** (al menos un episodio) en cada año posterior a la bronquiolitis fue similar en los pacientes VRS positivo y VRS negativo: 91,4% (64/70) en el grupo VRS positivo frente a 83,8% (62/74) en el negativo en el primer año ($p=0,166$); 71,4% (50/70) frente a 81,1% (60/74) en el segundo año ($p=0,173$); 58,6% (41/70) frente a 63,5% (47/74) en el tercer año ($p=0,543$); 37,1% (26/70) frente a 51,4% (38/74) en el cuarto año ($p=0,086$); y 31,4% (22/70) frente a 36,5% (27/74) en el quinto año ($p=0,522$), Figura 53.

Tampoco encontramos diferencias en el **número de episodios de sibilancias al año** en cada grupo de pacientes: $3,5 \pm 1,7$ en pacientes VRS positivo frente a $3,5 \pm 1,5$ en VRS negativo en primer año ($p=0,997$); $4,1 \pm 1,5$ frente a $3,7 \pm 1,5$ en el segundo año ($p=0,177$); $3,1 \pm 1,5$ frente a $3,3 \pm 1,2$ en el tercer año ($p=0,493$); $2,2 \pm 1,4$ frente a $2,7 \pm 1,2$ en el cuarto año ($p=0,126$) y $2 \pm 1,3$ frente a $2,3 \pm 1,2$ en el quinto año ($p=0,337$), Figura 54.

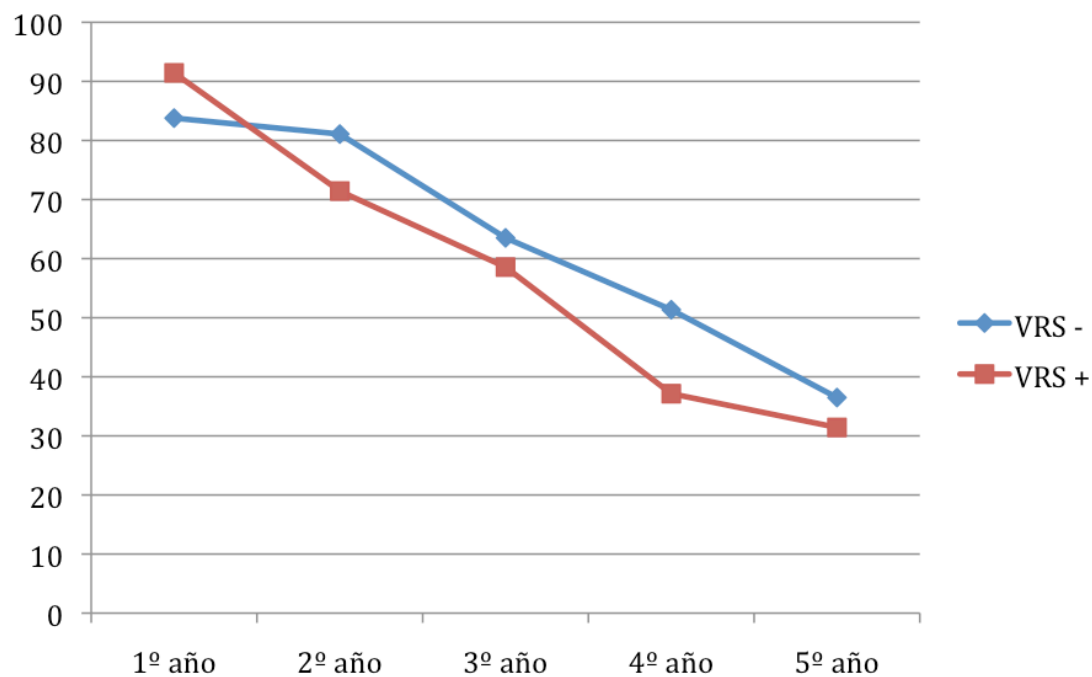


Figura 53. Incidencia de episodios de sibilancias en cada año posterior a la bronquioltis, VRS positivo frente a VRS negativo

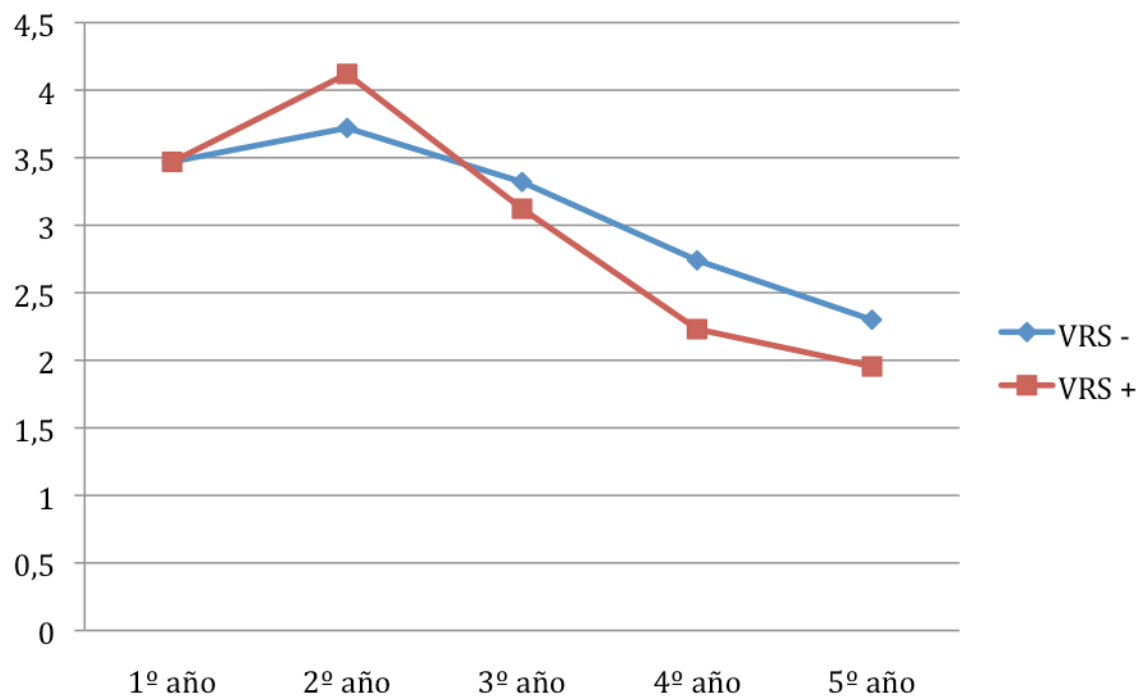


Figura 54. Media de episodios de sibilancias al año, VRS positivo frente a VRS negativo

En el momento de la realización del estudio, presentaba **asma** el 22,9% (16/70) de los pacientes VRS positivo y el 40,5% (30/74) de los VRS negativo, $p=0,023$, Figura 55. El riesgo relativo en pacientes VRS negativo en comparación con VRS positivo fue 1,453 (IC95% 1,071-1,969).

Los **ingresos por broncoespasmo** también fueron más frecuentes en los niños VRS negativo: 29,7% (22/74) frente a 17,1% (12/70) en los VRS positivo, $p=0,076$, Figura 55.

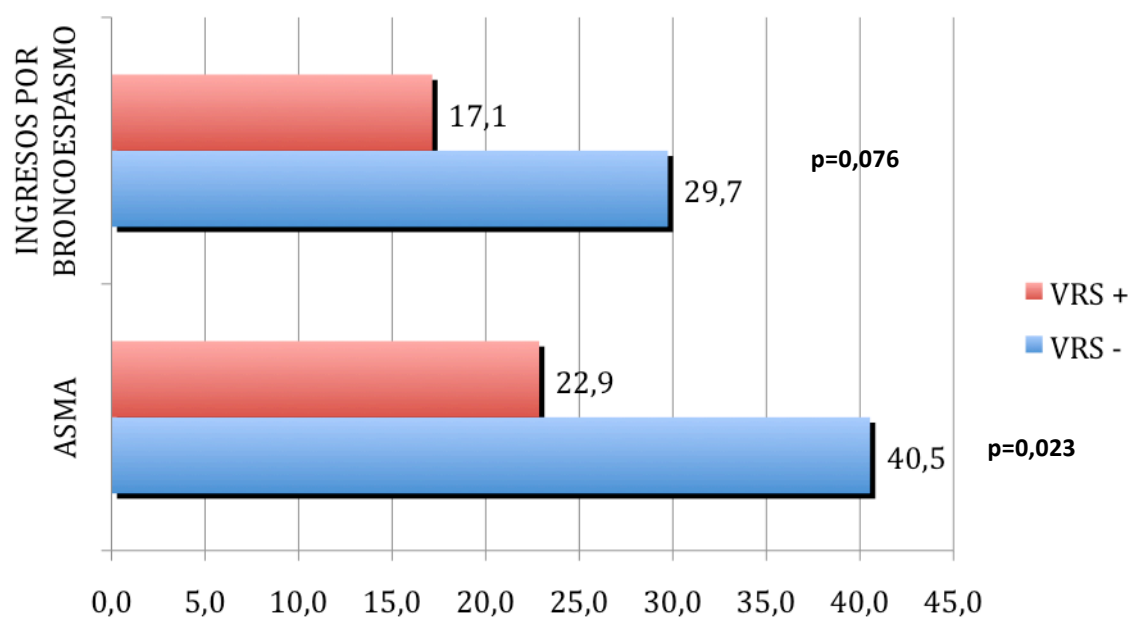


Figura 55. Prevalencia de asma en el momento de realizar el estudio e ingresos por broncoespasmo, VRS positivo frente a VRS negativo

4. Evolución comparativa por virus

4.1. Rinovirus en comparación con VRS

Presentaron **sibilancias recurrentes** el 77,8% (28/36) de los pacientes con rinovirus, frente al 71,4% (50/70) de los pacientes con VRS, $p=0,483$.

Los pacientes con rinovirus presentaron más frecuentemente **asma**: 41,7% (15/36), frente a 22,9% (16/70) en los pacientes con VRS, $p=0,042$, $RR=1,82$ en pacientes con rinovirus (IC95% 1,02-3,25), Figura 56.

Los **ingresos por broncoespasmo** también fueron más frecuentes en el grupo de rinovirus: 36,1% (13/36), frente a 17,1% (12/70) en los pacientes con VRS, $p=0,03$, RR 2,11 (IC95% 1,07-4,13), Figura 56.

Los **síntomas intercrisis** también fueron más habituales en los pacientes con rinovirus: 25% (9/36), frente a 7,1% (5/70) en los pacientes con VRS, $p=0,015$, Figura 56.

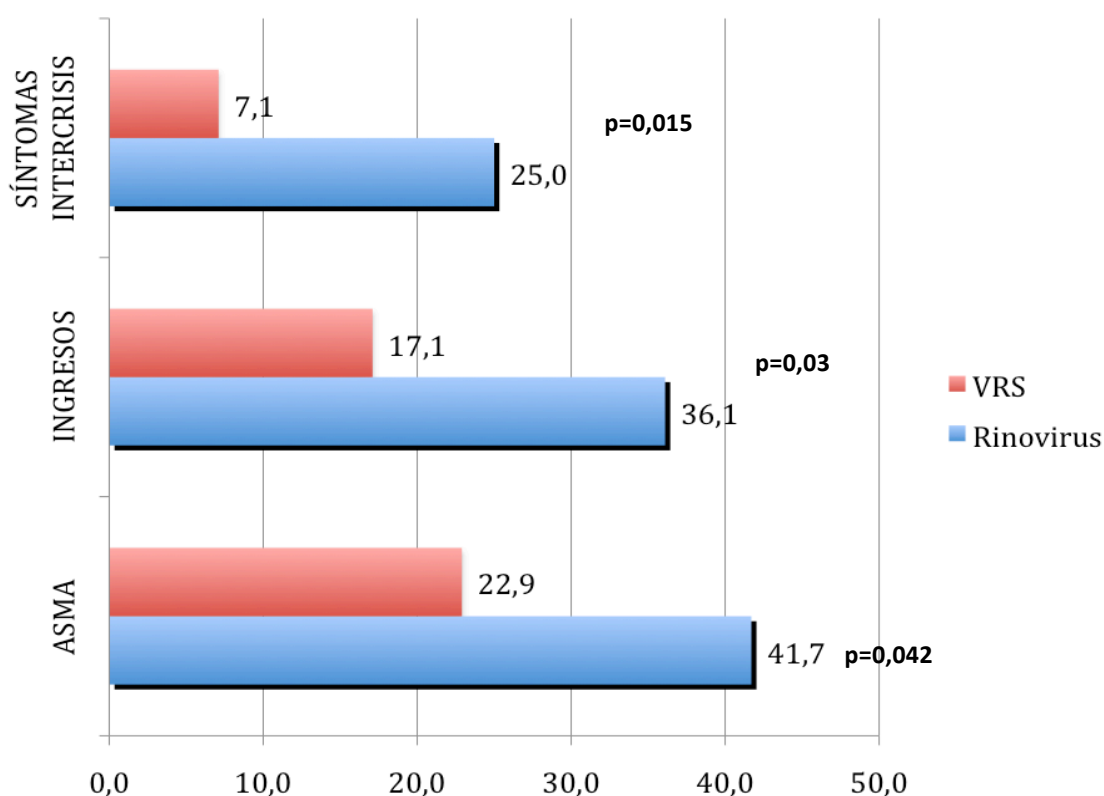


Figura 56. Síntomas respiratorios e ingresos, rinovirus frente a VRS

4.2. hMPV en comparación con VRS

Las sibilancias recurrentes, asma e ingresos por broncoespasmo fueron más frecuentes en hMPV, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 12).

	hMPV	VRS	p
Sibilancias recurrentes	22 (78,6%)	50 (71,4%)	0,469
Asma	10 (35,7%)	16 (22,9%)	0,193
Ingresos por broncoespasmo	6 (21,4%)	12 (17,1%)	0,621

Tabla 12. Síntomas respiratorios e ingresos, hMPV frente a VRS

4.3. HBoV en comparación con VRS

Las **sibilancias recurrentes** fueron más frecuentes en el grupo de niños con bronquiolitis por HBoV: 100% (10/10) frente a 71,4% (50/70) de VRS, $p=0,059$, RR para los pacientes con HBoV 1,67 (IC95% 1,32-2,13), Figura 57.

Asimismo, la prevalencia de **asma** también fue mayor en los pacientes con infección por HBoV: 50% (5/10) frente a 22,9% (16/70) en VRS, $p=0,068$, RR para los pacientes con HBoV 2,19 (IC95% 1,03-4,65), Figura 57.

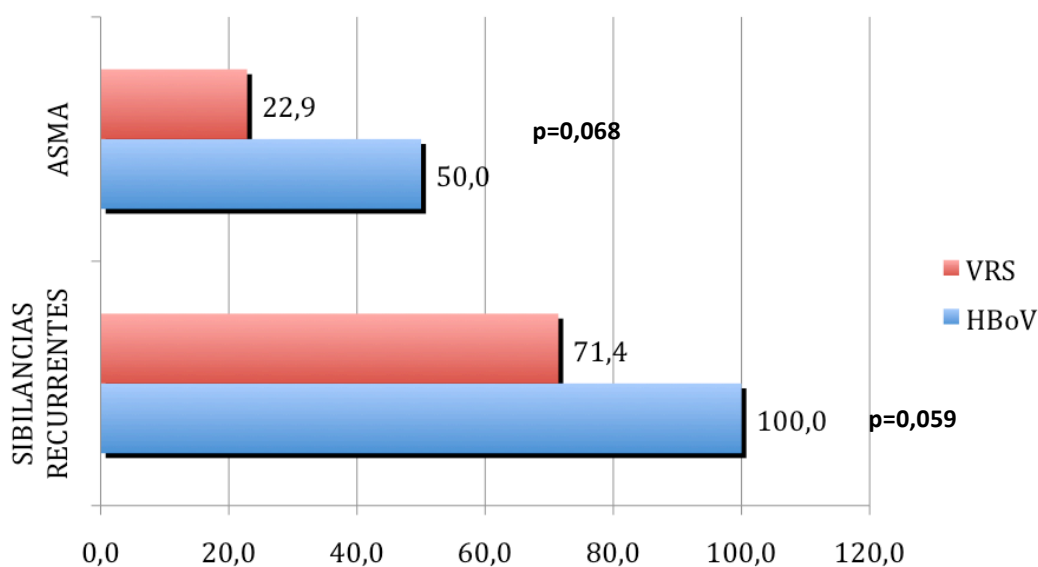


Figura 57. Sibilancias recurrentes y asma, VRS frente a HBoV

Los **ingresos por causa respiratoria** también fueron más frecuentes en el grupo de HBoV: 30% (3/10), frente a 17,1% (12/70) en los pacientes con VRS, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, $p=0,387$.

4.4. hMPV en comparación con rinovirus

Las sibilancias recurrentes fueron similares en hMPV y rinovirus.

El asma y los ingresos por broncoespasmo fueron más frecuentes en rinovirus, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 13).

	hMPV	Rinovirus	p
Sibilancias recurrentes	22 (78,6%)	28 (77,8%)	0,939
Asma	10 (35,7%)	15 (41,7%)	0,628
Ingresos por broncoespasmo	6 (21,4%)	13 (36,1%)	0,202

Tabla 13. Síntomas respiratorios e ingresos, hMPV frente a rinovirus

4.5. HBoV en comparación con rinovirus

Las sibilancias recurrentes, asma e ingresos por broncoespasmo fueron similares en ambos virus (Tabla 14).

	HBoV	Rinovirus	p
Sibilancias recurrentes	10 (100%)	28 (77,8%)	0,171
Asma	5 (50%)	15 (41,7%)	0,638
Ingresos por broncoespasmo	3 (30%)	13 (36,1%)	1

Tabla 14. Síntomas respiratorios e ingresos, HBoV frente a rinovirus

4.6. HBoV en comparación con hMPV

Las sibilancias recurrentes, asma e ingresos por broncoespasmo fueron más frecuentes en HBoV, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 15).

	HBoV	hMPV	p
Sibilancias recurrentes	10 (100%)	22 (78,6%)	0,168
Asma	5 (50%)	10 (35,7%)	0,428
Ingresos por broncoespasmo	3 (30%)	6 (21,4%)	0,673

Tabla 15. Síntomas respiratorios e ingresos, HBoV frente a hMPV

5. Factores relacionados con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y asma

En el grupo de pacientes con bronquiolitis, se analizaron los factores que se podían relacionar con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y asma.

5.1. Sibilancias recurrentes

En el análisis univariante se observó una mayor prevalencia de sibilancias recurrentes en los niños con alergia alimentaria, madre asmática y los que recibieron lactancia materna (Tabla 16). Al comparar los 4 virus estudiados, no observamos diferencias en el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes, como ya se comentó en el apartado 1.3.

	Sibilancias recurrentes	No sibilancias	p
Número de pacientes	110	34	-
Edad al ingreso (días)	165,88 ± 133,39	145,14 ± 133,35	0,425
Sexo masculino	71 (64,5)	20 (58,8)	0,545
Prematuridad	32 (29,1)	7 (20,6)	0,330
Dermatitis atópica	53 (48,2)	11 (32,4)	0,104
Rinitis	26 (23,6)	7 (20,6)	0,712
Alergia alimentaria	18 (16,4)	1 (2,9)	<u>0,045</u>
Madre asmática	19 (17,3)	1 (2,9)	<u>0,045</u>
Padre asmático	12 (11)	2 (5,9)	0,519
Hermanos asmáticos	36 (32,7)	10 (29,4)	0,717
Madre atópica	27 (24,5)	6 (17,6)	0,403
Padre atópico	31 (28,4)	10 (29,4)	0,913
Hermanos atópicos	36 (37,7)	11 (32,4)	0,968
Convivencia con hermanos < 5 años	49 (51)	19 (61,3)	0,320
Guardería	69 (73,4)	20 (66,7)	0,475
Madre fumadora al realizar el estudio	33 (30,3)	11 (32,4)	0,819
Padre fumador al realizar el estudio	32 (30,2)	15 (44,1)	0,135
Madre fumadora en la bronquiolitis	27 (24,8)	8 (23,5)	0,883
Padre fumador en la bronquiolitis	32 (29,9)	14 (41,2)	0,222
Madre fumadora en el embarazo	18 (16,7)	6 (17,6)	0,894
Animales en domicilio	11 (10,4)	6 (17,6)	0,259
Vitamina D	75 (76,5)	26 (83,9)	0,513
Lactancia materna	81 (82,7)	20 (66,7)	<u>0,06</u>
Duración lactancia materna (meses)	6,4 ± 4,82	9,57 ± 9,27	0,143

Tabla 16. Comparación de pacientes con sibilancias recurrentes y sin ellas

Los OR de los diferentes factores con $p < 0,1$ en el análisis univariante se recogen en la Tabla 17.

	OR (IC 95%)	p
Alergia alimentaria	6,457 (0,829-50,283)	0,045
Madre asmática	7,099 (0,915-55,094)	0,045
Lactancia materna	2,382 (0,948-5,988)	0,06

Tabla 17. Factores relacionados con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes (análisis univariante)

Finalmente, se analizaron mediante regresión logística los factores de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes, introduciendo en el modelo las siguientes variables: alergia alimentaria, madre asmática y lactancia materna (Tabla 18).

La presencia de alergia alimentaria mantuvo una asociación significativa con el desarrollo de sibilancias recurrentes, que casi alcanzó también el antecedente de asma en la madre. Por el contrario, la lactancia materna no se asoció de forma independiente con el desarrollo de sibilancias recurrentes.

	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada	p*
Alergia alimentaria	6,457 (0,829-50,283)	7,847 (1,006-61,238)	0,049
Madre asmática	7,099 (0,915-55,094)	7,412 (0,947-58,011)	0,056
Lactancia materna	2,382 (0,948-5,988)	2,251 (0,749-48,29)	0,092

* p de OR ajustada

Tabla 18. Factores relacionados con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes (análisis multivariante)

5.2. Asma

El único factor que mostró asociación con el desarrollo posterior de asma fue el antecedente de asma en la madre (Tabla 19):

	Asma	No asma	p
Número de pacientes	46	98	-
Edad al ingreso (días)	169,07 ± 147,3	156,98 ± 126,68	0,613
Sexo masculino	29 (63)	62 (63,3)	0,979
Prematuridad	15 (32,6)	24 (24,5)	0,307
Dermatitis atópica	21 (45,7)	43 (43,9)	0,842
Rinitis	12 (26,1)	21 (21,4)	0,535
Alergia alimentaria	7 (15,2)	12 (12,2)	0,623
Madre asmática	11 (23,9)	9 (9,2)	<u>0,017</u>
Padre asmático	4 (8,7)	10 (10,3)	1
Hermanos asmáticos	19 (41,3)	27 (27,6)	0,099
Madre atópica	14 (30,4)	19 (19,4)	0,141
Padre atópico	9 (19,6)	32 (33)	0,097
Hermanos atópicos	15 (32,6)	32 (32,7)	0,996
Convivencia con hermanos < 5 años	20 (51,3)	48 (54,5)	0,734
Guardería	24 (66,7)	65 (73,9)	0,419
Madre fumadora al realizar el estudio	14 (31,1)	30 (30,6)	0,952
Padre fumador al realizar el estudio	15 (34,9)	32 (33)	0,827
Madre fumadora en la bronquiolitis	14 (31,1)	21 (21,4)	0,211
Padre fumador en la bronquiolitis	16 (36,4)	30 (30,9)	0,524
Madre fumadora en el embarazo	9 (20,5)	15 (15,3)	0,449
Animales en domicilio	5 (11,1)	12 (12,6)	1
Vitamina D	33 (84,6)	68 (75,6)	0,221
Lactancia materna	31 (79,5)	70 (78,7)	0,915
Duración lactancia materna	6,03 ± 4,78	7,51 ± 6,6	0,278

Tabla 19. Comparación de pacientes asmáticos y no asmáticos

La OR para el desarrollo de asma en niños con antecedente de asma materno fue de 3,108 (IC95% 1,185-8,148).

V. DISCUSIÓN

La bronquiolitis es una de las principales causas de morbilidad e ingreso hospitalario en lactantes⁵. En España se estima que el 1,1-3,5% de los niños menores de 2 años ingresan cada año por bronquiolitis¹⁰. Existen múltiples agentes infecciosos relacionados con la bronquiolitis, pero no está claro si la etiología es clínicamente relevante, tanto a corto como a largo plazo³²⁴.

Aunque hasta la fecha no se ha podido determinar si existe una relación de causalidad entre la bronquiolitis y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y asma, sí se ha descrito que los niños ingresados por bronquiolitis tienen un riesgo 2-3 veces mayor de desarrollar asma posteriormente²⁹⁶. La mayoría de estudios que analizan la relación entre bronquiolitis y desarrollo posterior de sibilancias recurrentes se han centrado en un solo virus, principalmente VRS y rinovirus^{299,301,302,308-311}.

El objetivo principal de esta tesis doctoral ha sido describir la evolución clínica a medio plazo de los niños hospitalizados por bronquiolitis, considerando los principales agentes etiológicos: VRS, rinovirus, hMPV y HBoV. Hasta la fecha, nuestra serie es la primera que compara los diferentes virus que causan bronquiolitis más frecuentemente. Asimismo, es la primera que estudia la evolución a medio plazo de los niños con bronquiolitis por HBoV. Una de las ventajas de nuestro estudio sobre otros ya publicados es que todos los casos incluidos tienen diagnóstico virológico confirmado.

Las mejoras en el conocimiento de los factores asociados con la recurrencia de las sibilancias en la infancia pueden permitir desarrollar estrategias para prevenir el desarrollo de asma, mejorar el tratamiento de cada paciente y proporcionar a los médicos y los padres expectativas realistas sobre la evolución a medio y largo plazo de los niños que ingresan por bronquiolitis.

1. Características epidemiológicas de los pacientes y los controles

La edad media de los 144 niños con bronquiolitis incluidos en el estudio es de 161 días, siendo más del 90% menores de un año. En otros trabajos sobre pacientes menores de 2 años ingresados por bronquiolitis, los lactantes menores de un año representan el 75-93%³²⁵⁻³²⁷.

Más del 60% de los pacientes hospitalizados por bronquiolitis de nuestra serie es de sexo masculino, en concordancia con otros estudios publicados^{325,326}. Aunque hasta la fecha no se conocen las razones que justifican esta diferencia entre sexos, las sibilancias recurrentes en el primer año de vida también son más frecuentes en varones³²⁸, al igual que el asma en la edad escolar, aunque en este último caso la diferencia entre sexos parece ser menor en los últimos años¹⁹⁶. En nuestro trabajo, las sibilancias recurrentes fueron más frecuentes en niños que en niñas, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En cuanto a la presencia de asma, no observamos diferencias entre sexos.

Los lactantes prematuros presentan mayor riesgo de bronquiolitis grave¹¹, lo que justifica las diferencias que existen entre los antecedentes de prematuridad en el grupo de pacientes (27,1%) y los controles (7,6%). La tasa de prematuridad de los controles es similar a la global de nuestro país en la actualidad (6,7%)³²⁹. Sólo dos pacientes de nuestra cohorte presentan displasia broncopulmonar, por lo que este antecedente no constituye un potencial factor de confusión al analizar la asociación entre bronquiolitis grave y sibilancias recurrentes.

De los 144 pacientes con bronquiolitis, 64 presentan dermatitis atópica, lo que representa el 44%. Esta prevalencia de dermatitis atópica es superior a la documentada por otros autores en niños españoles de 6-7 años, utilizando el cuestionario validado en el estudio ISAAC³¹⁶, que se encuentra en torno al 29-36%^{330,331}. En nuestro país, la prevalencia de dermatitis atópica depende significativamente de las condiciones meteorológicas, existiendo una asociación positiva con las precipitaciones y la humedad (mayor prevalencia de dermatitis atópica en las zonas más húmedas) y una negativa con la temperatura y el número de horas de sol (mayor prevalencia de dermatitis en las zonas más frías y con menor número de horas de sol). Al comparar la prevalencia de

dermatitis atópica en diferentes zonas geográficas de nuestro país, la mayor corresponde a la región atlántica y la menor a la mediterránea. En Madrid (clima continental), la prevalencia es intermedia (31%), a pesar de ser la región con mayor contaminación atmosférica y exposición a humo del tabaco³³². En el presente trabajo no se ha utilizado el cuestionario completo del estudio ISAAC para valorar la presencia de dermatitis atópica, pero sí el último ítem del mismo: “¿Ha tenido su hijo alguna vez eccema o dermatitis atópica?”, lo que permite comparar nuestros datos con los de la literatura³¹⁶. La dermatitis atópica en el niño no presenta una relación etiológica con las sibilancias en los primeros dos años de vida³³³, pero sí existe una relación documentada entre la presencia de dermatitis atópica y asma en la edad escolar³³⁴, estimándose que 1 de cada 3 niños con dermatitis atópica desarrolla asma en la edad escolar³³⁵. Sin embargo, en nuestro grupo de pacientes con bronquiolitis grave, la dermatitis atópica no representa un factor de riesgo para el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y asma.

La evaluación de la presencia de rinitis en nuestra población de estudio ha sido similar a la de la dermatitis atópica: no se ha empleado el cuestionario completo del estudio ISAAC sino exclusivamente su primera pregunta: “¿Ha presentado su hijo alguna vez estornudos, le ha goteado o se le ha taponado la nariz cuando no está resfriado o con gripe?”³¹⁶, presentando rinitis el 23% de los niños con bronquiolitis. En la fase III del estudio ISAAC en España la prevalencia de rinitis en niños de 6-7 años fue del 14-29%, presentando la Comunidad de Madrid los valores más altos³³⁶. Resulta llamativo que la prevalencia en la población general de Madrid sea superior a la de los niños con bronquiolitis incluidos en este trabajo, en los que cabría esperar una predisposición a la atopia y la alergia superiores a la población general. Una posible explicación es la menor edad de los pacientes de nuestro estudio, en el que se han incluido niños a partir de 4 años, mientras que la prevalencia de rinitis va aumentando con la edad²⁰⁸. En el diseño de nuestro trabajo no se incluyó la valoración de los síntomas de rinitis en el grupo control, por lo que no disponemos de estos datos para compararlos con los de los niños con bronquiolitis. En estudios poblacionales, los niños con rinitis presentan mayor prevalencia de sibilancias recurrentes y asma²⁰⁹. Sin embargo, el papel de la rinitis alérgica como factor de riesgo de asma en niños se cuestiona actualmente, ya que es una patología poco frecuente en la edad pediátrica y difícil de distinguir clínicamente de la rinitis viral. Además, las nuevas técnicas de diagnóstico virológico han permitido la

detección de virus en un número cada vez mayor de niños con síntomas respiratorios, indicando un probable origen infeccioso³³⁷.

El 13% de los pacientes con bronquiolitis había presentado en algún momento clínica sugestiva de alergia alimentaria. En el estudio EuroPrevall, en el que se ha seguido prospectivamente a una cohorte de recién nacidos de diferentes países europeos, la prevalencia de reacciones a alimentos de posible origen alérgico comunicadas por los padres españoles fue del 8%. Tanto en esta cohorte de recién nacidos como en nuestros pacientes con bronquiolitis, la prevalencia es inferior a la de otros países europeos: 30% en Alemania y 20-22% en Reino Unido, Holanda e Islandia. Estas marcadas diferencias geográficas podrían relacionarse con múltiples factores: exposición a tabaco, contaminantes ambientales y animales, tipo de parto (vaginal o cesárea), nivel educativo de los padres, etc. Futuros análisis de la cohorte del estudio EuroPrevall intentarán analizar con mayor detalle los posibles factores de riesgo y protectores pre y postnatales³³⁸. En la población general, la prevalencia de asma es mayor en los niños que han presentado en al menos una ocasión síntomas y signos compatibles con alergia alimentaria³³⁹. En nuestros pacientes con antecedente de bronquiolitis grave, la alergia alimentaria representa el principal factor asociado con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes. Sin embargo, en el caso del asma no observamos esta asociación, lo que podría indicar que el mayor riesgo de presentar sibilancias en los niños alérgicos y con bronquiolitis grave ocurre en los primeros años de vida.

Los antecedentes familiares de asma y atopia son frecuentes en los niños hospitalizados por bronquiolitis de nuestra cohorte. La prevalencia de asma en adultos en España es del 7%, inferior a la de los padres y madres de nuestro estudio (9,8% y 13,9% respectivamente). En niños y adolescentes, la prevalencia en la población general es aproximadamente del 10%, muy por debajo del 32% que observamos en los hermanos de los pacientes incluidos en esta tesis^{136,340}.

En el proyecto de investigación RESPIR (Registro y análisis Epidemiológico de las Sibilancias y el asma en la Población Infantil de la Ribera), que se está realizando en Alzira (Valencia), se han recogido los antecedentes familiares de una cohorte de más de 600 recién nacidos para analizar los posibles factores de riesgo relacionados con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes. En dicha cohorte, los antecedentes familiares de asma también son menos frecuentes que en los pacientes con bronquiolitis

incluidos en nuestro estudio: en la cohorte de RESPIR presenta asma el 5,2% de los padres, el 7,9% de las madres y el 12,9% de los hermanos, frente al 9,8% de los padres, el 13,9% de las madres y el 31,9% de los hermanos de nuestra cohorte. En el estudio de Alzira se analizan por separado los niños que habían presentado al menos un episodio de sibilancias en los seis primeros meses de vida, existiendo en este subgrupo mayor prevalencia de asma en madres (10,2%) y hermanos (22,9%) y representado el antecedente de asma materno un factor de riesgo independiente para la aparición de sibilancias en los primeros 6 meses de vida³⁴¹. En el *Estudio Longitudinal Avon de Padres e Hijos* (ALSPAC), los antecedentes familiares de asma representan un factor de riesgo para la aparición y persistencia de sibilancias de inicio precoz (primeros 6 meses) y para la aparición de sibilancias de inicio tardío (30-42 meses), siendo el efecto mayor en este último caso³⁴². Finalmente, en el *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes* (EISL), los antecedentes familiares de asma representan un factor de riesgo para la aparición de sibilancias en el primer año de vida³²⁸. Estos tres estudios (RESPIR, ALSPAC, EISL) se han realizado a nivel poblacional, sin precisar ingreso hospitalario la mayoría de los pacientes.

En los estudios clásicos de seguimiento post-bronquiolitis, realizados en niños ingresados en Finlandia, Suecia y Reino Unido, los antecedentes familiares de asma estaban presentes en el 13-26% de los pacientes, de forma similar a nuestra cohorte. En estas series, los antecedentes familiares no constituyen un factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma, pero no se estratifica según si el antecedente de asma aparece en padre, madre o hermanos como hemos realizado en nuestro estudio³⁴³⁻³⁴⁵. Sin embargo, en trabajos posteriores de seguimiento de pacientes con bronquiolitis grave que han incluido un mayor número de casos, sí se ha observado que el antecedente materno de asma constituye un factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma en la infancia. Es posible que las madres asmáticas puedan identificar mejor los síntomas de asma y refieran con mayor exactitud los episodios de sibilancias de sus hijos, lo que podría llevar a una sobreestimación del impacto del antecedente materno de asma en el desarrollo de asma en el niño^{305,346}.

Todos estos datos de la literatura indican que la presencia de antecedentes familiares de asma (principalmente si se trata de la madre) constituye un factor de riesgo para la aparición de sibilancias en los primeros años de vida. Estos episodios de sibilancias ocurren en relación con infecciones respiratorias y algunos niños precisan ingreso

hospitalario, lo que explica la alta prevalencia de antecedentes familiares de asma en los niños incluidos en esta tesis. En los pacientes que presentan bronquiolitis grave, el antecedente de asma materno se asocia además con mayor riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes y asma. Por el contrario, en caso de antecedentes de asma en el padre o los hermanos no observamos esta asociación.

La presencia de atopia sin asma en los padres constituye un factor de riesgo más débil aunque significativo para el desarrollo de asma en la población general³⁴⁷. En nuestros pacientes, los antecedentes familiares de atopia (29% en padres, 23% en madres) son menos frecuentes que en las cohortes de Finlandia y Suecia (37-57%)^{343,344,348} y no hemos observado que se asocien con el desarrollo posterior de asma ni sibilancias recurrentes. Al igual que en nuestro trabajo, en las cohortes finlandesas la presencia de antecedentes familiares de atopia no constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma en niños ingresados por bronquiolitis^{343,344,349}. En el estudio de Bacharier y cols. de seguimiento de pacientes con bronquiolitis grave por VRS, los antecedentes maternos de dermatitis atópica y rinitis alérgica tampoco representaron factores de riesgo de asma³⁴⁶.

La convivencia con hermanos mayores constituye un factor de riesgo para la aparición de sibilancias en los primeros 6 meses de vida, documentado en los estudios ALSPAC y RESPIR. El estudio ALSPAC también muestra que la convivencia con hermanos mayores favorece la persistencia de sibilancias en aquellos niños que las iniciaron en los primeros 6 meses de vida, mientras que no tiene relación con el inicio de sibilancias a partir de los 30 meses de edad^{341,342}. En el estudio EISL, los principales factores de riesgo para presentar sibilancias recurrentes en el primer año de vida fueron la asistencia a guardería (OR 2,7) y la existencia de infección respiratoria en los primeros 3 meses de vida (OR 3,1)³²⁸. Frente a estos estudios realizados a nivel poblacional, en nuestros pacientes con bronquiolitis grave ni la convivencia con hermanos menores de 5 años ni la asistencia a guardería se asocian con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes ni asma. Sin embargo, no podemos descartar que esta exposición a otros niños no represente un papel importante en la adquisición de la bronquiolitis aguda.

En cuanto a la exposición pasiva a tabaco, en el momento de realizar el estudio fumaba el 34% de los padres y el 31% de las madres. Estos datos son similares a los de un estudio publicado recientemente realizado en Galicia, en el que el 38% de los padres y

el 32% de las madres de los niños de 6-7 años son fumadores, con más de la mitad de los niños expuestos a tabaco en su domicilio. En dicho estudio no se encontró asociación entre la exposición a tabaco y la presencia de sibilancias³⁵⁰. Sin embargo, otros autores sí han relacionado la exposición postnatal a tabaco con sibilancias tempranas de inicio en los primeros 6 meses de vida³⁴². Respecto a la exposición a tabaco intraútero, el 20% de las madres de los niños con bronquiolitis había fumado en el embarazo. En la cohorte del estudio EuroPrevall, el 17% de las madres españolas había fumado en el embarazo, mientras que en todos los demás países estudiados salvo Grecia las madres fumadoras representaban menos del 11%. En este estudio analizó la presencia de sibilancias recurrentes o asma en los niños³³⁸. Sin embargo, otros trabajos sí han documentado una mayor incidencia de sibilancias en niños expuestos al tabaco de forma pre o postnatal. Un reciente metanálisis muestra un aumento del riesgo de sibilancias, principalmente en los primeros dos años de vida en hijos de madres fumadoras expuestos de forma pre o postnatal, aunque el riesgo persiste a lo largo de toda la infancia¹⁵². En nuestros pacientes, la exposición a tabaco no se asocia con mayor riesgo de sibilancias recurrentes ni asma, pero no podemos analizar si se asoció con mayor riesgo de bronquiolitis aguda grave.

La exposición temprana a animales en domicilio no parece relacionarse con mayor riesgo de asma en la edad escolar²⁷⁶. En cuanto a las sibilancias de inicio en los 6 primeros meses de vida, los datos son contradictorios: en el estudio ALSPAC la presencia de animales en domicilio constituye un factor de riesgo (OR 1,2), mientras que en la cohorte del estudio RESPIR no se observa relación entre la presencia de animales en domicilio y la aparición de sibilancias^{341,342}. En los niños con bronquiolitis estudiados en esta tesis, la exposición a animales en domicilio tampoco se asocia con mayor riesgo de sibilancias recurrentes o asma.

La relación entre los niveles de vitamina D y el asma no está clara, y hasta la fecha no hay evidencia suficiente de que exista una relación causal entre déficit de vitamina D y desarrollo de asma. Sí se ha observado una relación inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de infección respiratoria en niños y adultos²⁶³. En nuestros pacientes con bronquiolitis, la administración de vitamina D en el primer año de vida no se asoció con menor riesgo de sibilancias recurrentes o asma. Sin embargo, no podemos evaluar si se pudo haber asociado con la aparición del primer episodio de bronquiolitis,

al no haber recogido información sobre la administración de vitamina D en el grupo control.

La lactancia materna se ha recomendado para la prevención del asma, aunque los resultados de los estudios individuales son contradictorios³⁵¹. No está claro si la asociación entre lactancia materna y asma cambia con el tiempo, ni si está influenciada por la presencia de alergia o asma en la madre y atopia en el niño, lo que podría explicar al menos en parte la heterogeneidad en los resultados de los diferentes estudios realizados al respecto.

El efecto protector de la lactancia materna se ha documentado principalmente en los primeros dos años de vida^{232,233}, pero no está claro si se mantiene en edades posteriores. Mientras algunos autores sí han descrito un menor riesgo de asma hasta los 8 años^{231,352}, otros no han observado este efecto protector en niños mayores: en el estudio ALSPAC, la lactancia materna fue un factor protector para la aparición de sibilancias en los primeros 3 años de vida, pero no a los 7-8 años de edad³⁵³. En la misma línea se encuentran los resultados de la fase III del estudio ISAAC, en la que se analizó la presencia de síntomas de asma y posibles factores de riesgo para su desarrollo en más de 200 000 niños de 6 a 7 años, sin observarse efecto protector de la lactancia materna para la presencia de asma (OR 0,99) ni para los síntomas de asma grave (OR 0,95)²³⁴. Probablemente una parte importante del efecto protector observado en el primer año de vida en los niños que reciben lactancia materna se deba a la prevención de infecciones respiratorias y el menor riesgo de ingreso por este motivo^{354,355}.

En las cohortes clásicas de seguimiento post-bronquiolitis durante la edad preescolar y escolar apenas se ha estudiado el impacto de la lactancia materna. En el primer corte de la cohorte finlandesa, la lactancia materna no representó un factor de riesgo ni de protección para la aparición de sibilancias recurrentes a los 3 años³⁴³. En la cohorte de Reino Unido, se observó un mayor riesgo de sibilancias recurrentes a los 5 años en los niños que habían recibido lactancia materna³⁴⁵. Sin embargo, en ninguno de estos trabajos se realizó análisis multivariante. Ni en la cohorte sueca ni en los cortes posteriores de Finlandia y Reino Unido se analizó el papel de la lactancia materna en el desarrollo de sibilancias recurrentes y asma en niños ingresados por bronquiolitis^{344,348,349,356-359}. Tampoco en los estudios de Sigurs de seguimiento de niños ingresados por bronquiolitis por VRS se ha estudiado el efecto de la lactancia materna

en el desarrollo posterior de sibilancias³⁶⁰. En nuestros pacientes con antecedente de bronquiolitis grave, observamos una mayor frecuencia de sibilancias recurrentes en los niños que habían recibido lactancia materna, aunque en el análisis multivariante la lactancia materna no se asoció de forma independiente con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes. En cuanto al asma, la lactancia materna no representó un factor de riesgo ni de protección. Una posible explicación de la mayor frecuencia de sibilancias recurrentes en los niños que recibieron lactancia materna es que ésta fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con bronquiolitis no VRS, que son los que presentan peor evolución clínica.

Una limitación de nuestro trabajo es la información recogida en cuanto a posibles factores de riesgo y protectores para el desarrollo de sibilancias recurrentes en el grupo control: hemos valorado exclusivamente el antecedente de prematuridad, mientras que otros autores han empleado cuestionarios validados basados en el del estudio ISAAC, incluyendo antecedentes familiares de asma y enfermedades alérgicas, antecedentes personales de eccema atópico, exposición a tabaco, asistencia a guardería, lactancia materna, número de hermanos y total de personas que conviven en domicilio, nivel educativo de la madre y presencia de animales en domicilio. La obtención de esta información en muestras de gran tamaño permite estudiar de forma más precisa el impacto de los diferentes factores implicados en el desarrollo de sibilancias recurrentes³²⁸. En esta tesis no se han recogido ni analizado todos estos datos ya que nuestro objetivo principal ha sido conocer la evolución clínica a medio plazo de los niños hospitalizados por bronquiolitis grave, y no establecer factores de riesgo para el desarrollo de sibilancias recurrentes en la población general.

2. Función pulmonar y sensibilización alérgica

2.1. Espirometría

Hace 30 años, Burrows y cols. observaron que los adultos con antecedente de enfermedad respiratoria en la edad pediátrica presentaban peor función pulmonar y mayor tendencia a desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva que los que no tenían este antecedente³⁶¹. Desde entonces, diferentes autores han estudiado la función pulmonar en la edad escolar y en la adolescencia en niños que habían presentado bronquiolitis. La mayoría de estos trabajos se han realizado en niños que precisaron ingreso y comparando las espirometrías con las de un grupo control de niños sin bronquiolitis, observando alteraciones mantenidas en el FEV₁, FEV₁/FVC y mesoflujos espiratorios^{301,345,356}, con datos contradictorios sobre si las alteraciones eran mayores en los niños con bronquiolitis VRS negativa^{362,363}. En nuestro estudio existen a este respecto dos limitaciones: el bajo número de espirometrías valorables obtenidas, condicionado por la corta edad de los pacientes y las dificultades para la técnica, y la no realización de espirometrías en el grupo control.

En el estudio de Bacharier y cols., de seguimiento prospectivo de niños ingresados por bronquiolitis por VRS, se ha comparado la función pulmonar en la edad escolar de los niños asmáticos y no asmáticos sin encontrar diferencias entre ellos, de forma análoga a lo observado en nuestros pacientes. Los valores basales observados de FEV₁ y FEV₁/FVC son aproximadamente del 100% y el 90% respectivamente, muy similares a los obtenidos en nuestra cohorte, y la mayoría presenta prueba broncodilatadora negativa³⁴⁶.

En adultos con antecedente de ingreso por bronquiolitis se han observado alteraciones en la función respiratoria, con valores de FEV₁, FEV₁/FVC y FEF₅₀ inferiores a los controles sin antecedente de bronquiolitis, tanto basales como tras administrar broncodilatador, sugiriendo cambios estructurales y permanentes de las vías aéreas³⁶⁴.

La alteración mantenida de la función pulmonar que se ha documentado en los niños y adultos que padecieron bronquiolitis podría atribuirse a daño pulmonar secundario a la infección respiratoria. Sin embargo, también es posible que eventos que ocurren en el sistema respiratorio antes de que aparezca ninguna enfermedad puedan predisponer tanto a infecciones respiratorias tempranas como a alteraciones crónicas de la función

pulmonar³⁶⁵. Una limitación importante en este sentido, tanto de nuestro estudio como de los trabajos citados previamente, es la falta de datos de función pulmonar previos a la bronquiolitis.

La disminución de la función pulmonar previa a cualquier infección respiratoria ha sido documentada en varios estudios, junto con el mayor riesgo de bronquiolitis³⁶⁶ y sibilancias persistentes hasta los 11 años³⁶⁷⁻³⁶⁹. Estos datos sugieren que muchos de los pacientes que desarrollan sibilancias recurrentes tras un episodio de bronquiolitis presentaban ya una alteración intrínseca en la función pulmonar, lo que contribuye a explicar por qué no todos los niños con sibilancias tempranas continúan presentándolas posteriormente.

Existen dos grandes estudios de cohortes de recién nacidos seguidos prospectivamente desde el nacimiento, en los que se ha valorado la función pulmonar y su relación con infecciones respiratorias y sibilancias recurrentes. En la cohorte de Noruega³⁷⁰ se observó que los niños que tuvieron bronquiolitis presentaban peor función pulmonar al nacimiento, apoyando la hipótesis de que existen factores que afectan a los niños de forma prenatal condicionando tanto una disminución del crecimiento pulmonar durante la etapa intrauterina como una mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias en los dos primeros años de vida. En la cohorte de Tucson, los niños con sibilancias precoces transitorias y sibilancias precoces persistentes presentaron peor función pulmonar desde los primeros meses de vida comparados con los sibilantes tardíos y los niños que nunca tuvieron sibilancias, manteniéndose estas alteraciones hasta la edad adulta. La función pulmonar en los primeros meses de vida no se correlacionó con respuesta positiva a metacolina, sugiriendo la existencia de cambios estructurales del pulmón. Las alteraciones en la función pulmonar de los pacientes con sibilancias precoces transitorias se constataron en pacientes que llevaban más de 10 años asintomáticos, lo que confirma la persistencia de las alteraciones de la función pulmonar que ocurren en los primeros meses de vida³⁷¹.

En resumen, los factores que controlan el desarrollo de las vías aéreas intraútero parecen jugar un papel importante en determinar la predisposición a las infecciones de vías respiratorias inferiores en los primeros años de vida y la función pulmonar en la edad adulta. Sin embargo, esto no excluye la posibilidad de que las infecciones respiratorias de vías bajas en una época temprana de la vida puedan causar alteraciones

adicionales en el desarrollo y la función pulmonar³⁷². No se conocen bien los factores que determinan el desarrollo pulmonar durante las etapas embrionaria y fetal, pero la morfogénesis pulmonar es un proceso complejo que puede alterarse por factores genéticos y ambientales³⁷³. Dentro de estos últimos, el consumo de tabaco por la embarazada se ha relacionado con alteraciones de la función pulmonar tanto en lactantes como en niños en edad escolar^{374,375}.

En nuestro medio, sería muy interesante poder evaluar en el futuro la función pulmonar en los primeros meses de vida, analizar los posibles factores causales y seguir la evolución a medio plazo de los pacientes que presenten alteraciones. Sin embargo, dado que en la mayoría de niños no dispondremos de medidas de función pulmonar, los pediatras deben conocer la relación que existe entre las infecciones respiratorias de vías bajas y las alteraciones en la función pulmonar, tanto antes como después de estas infecciones.

2.2. Pruebas cutáneas

En los niños con bronquiolitis incluidos en esta tesis, se realizaron pruebas cutáneas a neumoalergenos en 101 pacientes, siendo positivas casi en la mitad de ellos. No se realizaron estas pruebas en el grupo control, por lo que no podemos comparar la frecuencia de sensibilización a neumoalergenos en ambos grupos. Otros autores sí han realizado esta comparación obteniendo resultados dispares: en los niños de la cohorte de Tucson, los resultados de las pruebas cutáneas a los 6 y 11 años fueron similares en los niños con antecedente de infección respiratoria de vías bajas y en los que no habían tenido dichas infecciones³⁰². En el mismo sentido, en los niños escolares de la cohorte finlandesa, los resultados positivos en las pruebas cutáneas son similares en niños que tuvieron bronquiolitis y en los controles³⁴⁹. Por el contrario, en los estudios de Sigurs de seguimiento de niños con bronquiolitis por VRS las pruebas son positivas con mucha mayor frecuencia en los niños ingresados por bronquiolitis que en los controles, persistiendo esta diferencia a lo largo de la infancia y en la adolescencia^{301,376}.

En nuestro trabajo, no encontramos mayor frecuencia de sibilancias recurrentes ni de asma en los niños con pruebas cutáneas positivas. A este respecto existen opiniones dispares en la literatura: algunos autores obtienen resultados similares a los nuestros³⁴⁹, mientras que otros han descrito mayor riesgo de asma en niños con pruebas cutáneas positivas y antecedente de bronquiolitis grave³⁴⁶.

En adultos se ha descrito una mayor frecuencia de asma en los que presentan pruebas cutáneas positivas³⁷⁷, que podría estar relacionada con los distintos fenotipos de sibilancias existentes en la infancia: en niños pequeños predominan las sibilancias tempranas transitorias y las persistentes no atópicas, que van disminuyendo con la edad. Por el contrario, los casos con sibilancias atópicas pueden comenzar de forma temprana (primeros 3 años) o tardía, y es en este grupo en el que existe una mayor frecuencia de sensibilización a neumoalergenos³⁷⁸. En la cohorte de Tucson, las pruebas cutáneas a neumoalergenos a los 6 años fueron positivas en el 33-38% de los niños con sibilancias precoces transitorias o sin sibilancias, mientras que en los niños con sibilancias persistentes y tardías fueron positivas en el 51-55%¹.

En pocos estudios se ha comparado la frecuencia de sensibilización a neumoalergenos según el agente etiológico de la bronquiolitis, pero en los trabajos publicados los resultados son similares a los nuestros: no se encuentran diferencias entre los virus analizados, ni en pacientes ambulatorios ni en ingresados. Además, en estos trabajos se incluyó un grupo control de pacientes sin sibilancias en los primeros años de vida, en el que la frecuencia de pruebas cutáneas positivas fue similar a la de los niños con el antecedente de bronquiolitis^{30,302}.

El uso de los resultados de las pruebas cutáneas como variable dicotómica (positivas/negativas) ha demostrado tener menor sensibilidad para la evaluación de la sensibilización atópica que los títulos de inmunoglobulina E específica³⁷⁹. Sin embargo, las pruebas cutáneas presentan las ventajas de ser menos invasivas y estar más fácilmente disponibles, motivos por los cuales se realizaron en este estudio.

3. Evolución global de los pacientes y comparación con grupo control

Las sibilancias constituyen uno de los principales motivos de consulta médica e ingreso hospitalario en los primeros años de vida. En la literatura encontramos una prevalencia de al menos un episodio de sibilancias en el primer año de vida del 25-47%^{380,381}, siendo en nuestro país del 29-39%³²⁸.

Las sibilancias recurrentes se definen habitualmente como la presencia de al menos tres episodios³⁸². En el primer año de vida, su prevalencia es de aproximadamente un 15% en Europa y un 12-18% en España³²⁸. En Latinoamérica se ha documentado una mayor prevalencia, en torno al 20-26%^{383,384}. Existen menos estudios sobre la prevalencia de sibilancias recurrentes en niños de 1 a 5 años, pero se estima que aproximadamente un tercio presenta síntomas respiratorios recurrentes (incluyendo tos, sibilancias y dificultad respiratoria)³⁸⁵. En los niños de 6-7 años, disponemos de datos a nivel mundial sobre síntomas de asma obtenidos en el estudio ISAAC, con una prevalencia del 9,9% en niños españoles¹²⁸. Estos datos contrastan con la alta prevalencia de sibilancias recurrentes y asma (76% y 32% respectivamente) que encontramos en los niños con antecedente de bronquiolitis incluidos en este estudio, lo que pone de manifiesto la importancia de las infecciones respiratorias virales en el desarrollo de sibilancias recurrentes en los primeros años de vida. Por el contrario, en el grupo control de niños que no habían presentado bronquiolitis, la prevalencia de sibilancias recurrentes y asma (5%) es claramente inferior a la de la población general.

En preescolares no existe consenso internacional sobre los criterios diagnósticos de asma y habitualmente no se dispone de medidas objetivas para el diagnóstico, sino que se basa exclusivamente en la clínica, según la presencia de episodios recurrentes de tos, sibilancias y dificultad respiratoria en ausencia de otra causa alternativa. La frecuencia con la que deben aparecer estos episodios no está bien definida, aunque se ha propuesto la presencia de un mínimo de tres. Dado que los síntomas de asma no son patognomónicos, para establecer el diagnóstico es importante que exista un patrón clínico típico, incluyendo episodios recurrentes de síntomas respiratorios (tos, sibilancias, dificultad respiratoria), que empeoran por la noche y con distintos estímulos (ejercicio, infecciones virales, humo, polvo, exposición a animales, risa, llanto, etc.). La

presencia de atopía y/o antecedentes familiares de atopía o asma apoyan el diagnóstico³⁸⁶. Dadas estas dificultades diagnósticas y la controversia existente en la definición de asma en niños pequeños, en este trabajo hemos analizado la presencia de sibilancias recurrentes en los primeros años tras las bronquiolitis, cuya definición está más ampliamente aceptada. En el momento de la inclusión en el estudio, en el que la media de edad de los niños era de 6 años, hemos considerado que presentaban asma aquellos con el menos 3 episodios de sibilancias que habían continuado en el último año, de forma similar al estudio ISAAC. Una vez superada la edad preescolar, se ha observado que los resultados de prevalencia de asma son similares tanto si emplean cuestionarios validados sobre sintomatología como si se realizan medidas objetivas de hiperreactividad bronquial³⁸⁷.

Si consideramos los diferentes fenotipos de sibilancias descritos en la cohorte de Tucson¹, en el grupo de pacientes con bronquiolitis tenemos 95 niños (66%) con sibilancias precoces transitorias y 49 (34%) con sibilancias persistentes. En el grupo control de pacientes sin bronquiolitis en los dos primeros años de vida, 13 pacientes (9%) presentaron sibilancias precoces transitorias, 5 (3,5%) sibilancias persistentes, 5 sibilancias tardías (3,5%) y 121 (84%) no presentaron sibilancias en ningún momento. En la cohorte de Tucson, que siguió prospectivamente a más de 800 recién nacidos, un 51% no presentó nunca sibilancias, el 20% tuvo sibilancias precoces transitorias, el 14% sibilancias persistentes y el 15% sibilancias tardías. Al comparar estos datos con los resultados de nuestro estudio, debemos tener en cuenta que los de Tucson proceden de la población general, mientras que en la presente tesis hemos comparado dos grupos muy diferentes: uno con bronquiolitis grave que ha precisado ingreso hospitalario, en el que el riesgo de sibilancias recurrentes es alto, frente a otro que no ha presentado bronquiolitis en los primeros dos años, con un riesgo de sibilancias menor a la población general. Dentro de los resultados de nuestros pacientes, podemos ver que en los niños del grupo control que presentan sibilancias el fenotipo predominante es el de sibilancias precoces transitorias, al igual que en la cohorte de Tucson. La menor prevalencia de sibilancias en nuestro grupo control respecto a la descrita en esta cohorte se debe muy probablemente a la exclusión en nuestro estudio de los niños que habían tenido bronquiolitis en los primeros dos años. En el otro extremo encontramos a los niños con antecedente de ingreso por bronquiolitis, que presentan un riesgo casi 10 veces mayor al de los controles de desarrollar sibilancias persistentes. Considerando la

etiología de la bronquiolitis, aunque las sibilancias recurrentes fueron más frecuentes en los pacientes con infección por virus distintos al VRS, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, lo que puede depender, al menos en parte, de la alta frecuencia de sibilancias recurrentes tras la bronquiolitis por cualquiera de los cuatro virus estudiados.

En 1959, Wittig y Glaser describieron la existencia de una relación entre la bronquiolitis y el desarrollo posterior de asma en niños³⁸⁸. En los últimos 50 años, se han publicado múltiples trabajos de seguimiento de pacientes con bronquiolitis aguda, la mayoría realizados en niños que precisaron ingreso hospitalario cuando eran menores de uno o dos años. Sólo excepcionalmente se especifica que el episodio que motivaba el ingreso era el primero que cursaba con sibilancias, y, salvo alguna excepción, los tamaños muestrales son inferiores a 100 pacientes. En muchos de estos trabajos existe un alto riesgo de sesgo de selección, ya que la inclusión de pacientes con episodios de sibilancias previos a la bronquiolitis aguda puede sobrevalorar el riesgo asociado a dicha exposición. Además, existen dudas sobre la validez externa de muchos de estos estudios y su aplicabilidad al conjunto de las bronquiolitis agudas, por recoger a menudo distintos tipos de infección respiratoria de vías bajas y no solo bronquiolitis³⁸⁹. En nuestro trabajo hemos intentado evitar estas limitaciones, incluyendo casi 150 pacientes, con bronquiolitis definida estrictamente según los criterios clínicos clásicos³, considerando el primer episodio en menores de 24 meses, como se ha propuesto recientemente³⁹⁰.

Las medidas de efecto más habitualmente empleadas en estos estudios post-bronquiolitis han sido la presencia de sibilancias recurrentes y asma, y, aunque no se ha empleado la misma definición en todos los trabajos, sí se ha documentado una alta prevalencia de sibilancias recurrentes en preescolares tras un ingreso por bronquiolitis³⁸⁹.

En los trabajos en los que se analiza de forma global a todos los pacientes sin seleccionar según el virus causante de la bronquiolitis, la prevalencia de sibilancias recurrentes es del 75-76% en los primeros dos años de vida, 47-59% a los 2-4 años y 25-43% a los 4-6 años^{343-345,348,349}. Estas cifras son similares a las que presentan los pacientes incluidos en esta tesis: 88% presenta sibilancias en el primer año tras la bronquiolitis, 76% en el segundo, 61% en el tercero, 44% en el cuarto, 34% en el

quinto, y 32% a los 4-10 años de edad. En el estudio de Murray se compara a los pacientes con un grupo control de bajo riesgo (niños sin antecedente de bronquiolitis en el primer año), mostrando, al igual que nuestros datos, una prevalencia de sibilancias recurrentes significativamente inferior a la de los casos. En otros trabajos de la literatura, se compara la prevalencia de sibilancias recurrentes de los pacientes con bronquiolitis con la de la población general en la misma zona geográfica, que es muy inferior. En la población general de 6-7 años de la Comunidad de Madrid, la prevalencia de asma es del 9,4%, muy inferior a la de los casos (32%) y superior a la de los controles (5%)¹³⁶. Los resultados de los estudios post-bronquiolitis ya publicados, junto con los obtenidos en nuestro trabajo, muestran la importancia de la bronquiolitis grave que precisa ingreso en el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y asma en la infancia.

En los estudios prospectivos post-bronquiolitis anteriormente comentados, se siguió la evolución de los pacientes en la edad escolar y en la adolescencia. A los 7-10 años, la prevalencia de asma era del 15-40%, y continuaba siendo muy superior a la de la población general y a la de controles sin antecedente de bronquiolitis. La definición de asma no fue la misma en todos los casos, lo que explicaría, al menos en parte, las diferencias en la prevalencia existentes en los distintos estudios³⁵⁶⁻³⁵⁹. El riesgo de asma en los niños con bronquiolitis grave fue unas 8 veces superior al de controles sanos sin sibilancias en los primeros años de vida y sin predisposición genética a la atopia y al asma³⁵⁸. Este resultado es muy similar al que encontramos en nuestra población de estudio, con un riesgo de asma casi 7 veces superior al de los controles sanos, aunque en nuestro caso no excluimos a aquellos con antecedentes familiares de atopia o asma. Al igual que en la literatura, observamos progresivamente una menor prevalencia de sibilancias recurrentes al aumentar la edad de los niños, pero éstas persisten en una proporción importante de los pacientes estudiados. En nuestra cohorte, el 27% de los niños de 8 a 10 años continúa presentando síntomas de asma.

En nuestro estudio no hemos incluido a pacientes mayores de 10 años, por lo que no disponemos de datos sobre su evolución más allá de la edad escolar. Sin embargo, sí disponemos de datos de la literatura, que muestran una prevalencia de asma del 23-40% a los 11-14 años de edad en adolescentes que ingresaron por bronquiolitis en los primeros dos años de vida. Estos trabajos ponen de manifiesto que, aunque la mayoría de niños con sibilancias tempranas quedan asintomáticos en la edad escolar, los

episodios de sibilancias graves que precisan ingreso en los primeros años de vida representan un factor de riesgo fundamental para el desarrollo posterior de asma, que se mantiene hasta la adolescencia^{307,391,392}.

Sólo hay dos estudios de seguimiento prospectivo de niños hospitalizados por sibilancias en los primeros dos años de vida, sin considerar el virus causante del episodio de sibilancias, que han continuado hasta la edad adulta, uno realizado en Finlandia y otro en Suecia. La prevalencia de asma a los 17-20 años es del 41-43% en los pacientes con antecedente de bronquiolitis, comparado con el 11-15% de los controles de ambas cohortes. Recientemente se han publicado los datos de seguimiento 25-30 años tras el ingreso en ambas cohortes, observándose una prevalencia de asma del 35-37% y un impacto significativo en la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con antecedente de bronquiolitis de la cohorte finlandesa^{393,394}. Estos datos indican que es frecuente la reaparición de síntomas respiratorios en adultos jóvenes con antecedente de ingreso por bronquiolitis, después de un largo periodo asintomáticos durante la edad escolar y la adolescencia, lo que ha cambiado la idea previa del relativo buen pronóstico de las sibilancias infantiles tempranas, demostrando que el riesgo de asma y las alteraciones de la función pulmonar persisten hasta la edad adulta^{377,395}. Al igual que en la presente tesis, estos estudios no analizan el espectro completo de niños que presentan bronquiolitis y su evolución posterior, sino que seleccionan los pacientes con un primer episodio de sibilancias lo suficientemente grave para precisar ingreso, que constituyen un grupo con mayor riesgo de asma y otras enfermedades respiratorias en edades posteriores³³⁷. En nuestro caso, sería muy interesante continuar el seguimiento de los pacientes incluidos en este trabajo y documentar la evolución desde el punto de vista respiratorio en los próximos años.

Apenas existe información respecto al impacto del mayor riesgo de asma en los niños con antecedente de ingreso por bronquiolitis sobre los propios pacientes, sus familias y el sistema sanitario³⁸⁹. En un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos se ha observado una relación dosis-respuesta entre la gravedad de la bronquiolitis y el aumento del riesgo tanto de asma infantil como de su morbilidad asociada (ingresos, consultas en urgencias, consumo de corticoides orales)²⁹⁸. Por el contrario, en las cohortes de seguimiento prospectivo de pacientes hospitalizados por bronquiolitis anteriormente comentadas no se han analizado los ingresos posteriores por síntomas respiratorios. En un estudio realizado en casi 80 000 niños holandeses, la prevalencia de

ingresos por asma, bronquitis o bronquiolitis en la población general de 0 a 17 años fue inferior al 0,2%, ocurriendo la mayoría en los niños menores de 4 años³⁹⁶. Estos datos de la población general contrastan con la alta frecuencia de ingreso de los pacientes de nuestro estudio, superior al 23%, lo que indica que los niños con antecedente de bronquiolitis grave presentan alto riesgo de episodios respiratorios que requieran nuevamente asistencia hospitalaria. La necesidad de ingreso, junto con el uso de tratamiento farmacológico continuado en más de la mitad de los pacientes estudiados, nos indican que existe un elevado coste sanitario en la asistencia a estos pacientes.

4. Pacientes con bronquiolitis por virus respiratorio sincitial

El VRS es el virus más habitualmente causante de bronquiolitis y en el que más se ha estudiado la relación con el desarrollo posterior de asma. En un reciente metanálisis que incluye más de 82 000 pacientes, con más de 1 500 ingresados por infecciones por VRS en los tres primeros años de vida, se ha constatado la relación entre la hospitalización por infección VRS y la morbilidad respiratoria posterior, aunque esta asociación disminuye con la edad. Se estima que aproximadamente el 22% de los niños ingresados por infección VRS antes del año desarrollará asma en los primeros 5 años de vida³⁹⁷. Dentro de nuestro grupo de pacientes, el 23% los que habían sido hospitalizados por bronquiolitis por VRS presentaba asma en el momento de realizarse el estudio, siendo entonces la edad media de 6 años.

Los datos más importantes sobre la relación entre la infección por VRS y el desarrollo posterior de asma provienen de estudios longitudinales. En la cohorte de Tucson, los niños con infección de vías respiratorias bajas por VRS en los 3 primeros años de vida, presentan un riesgo mayor (2-5 veces) de sibilancias recurrentes en los primeros 10 años de vida en comparación con controles sin infecciones respiratorias. Esta asociación es independiente de otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de asma, va disminuyendo con la edad y no se mantiene a los 13 años³⁰². Sin embargo, la mayoría de pacientes de esta cohorte fueron tratados de forma ambulatoria, y es probable que la evolución sea distinta en aquellos que precisan ingreso. La relación dosis-respuesta

entre la gravedad de la bronquiolitis y el riesgo de asma posterior²⁹⁸ también se ha demostrado en pacientes con infección por VRS confirmada³⁹⁸.

En contraposición con los niños tratados ambulatoriamente, en el estudio prospectivo de Sigurs de seguimiento de niños ingresados por bronquiolitis por VRS en el primer año de vida observamos que dicho ingreso constituye un factor de riesgo significativo para asma que se mantiene hasta los 18 años^{301,376,399}. En nuestro estudio, observamos que los episodios de sibilancias en los pacientes con bronquiolitis por VRS van disminuyendo en cada año posterior a la bronquiolitis, pero el riesgo de asma es significativamente mayor al del grupo control en el momento de realizar el estudio. Dado que la edad de nuestros pacientes es de 4 a 10 años, no podemos establecer si este riesgo se mantiene en la adolescencia.

En nuestro grupo de pacientes con bronquiolitis por VRS, el riesgo de asma es casi 5 veces superior al del grupo control de pacientes sin bronquiolitis. A pesar de que existen múltiples trabajos de seguimiento de pacientes ingresados con bronquiolitis por VRS, es difícil comparar los resultados obtenidos, tanto de estos estudios entre sí como con los nuestros, ya que la edad de los pacientes y el tiempo de seguimiento son variables, al igual que la medida de efecto empleada y su definición, principalmente en el caso del asma. En el metanálisis de Régnier y Huels, el riesgo de asma o sibilancias es casi 4 veces superior en los pacientes hospitalizados por bronquiolitis VRS que en los controles, sin observarse diferencias según si se trataba de síntomas referidos por los padres o diagnosticados por un médico³⁹⁷.

5. Pacientes con bronquiolitis por otros virus

En la mayoría de trabajos de la literatura que han comparado la evolución de pacientes ingresados por bronquiolitis VRS positivo y VRS negativo, se ha documentado un mayor riesgo de asma en los pacientes VRS negativo³⁸⁹. Los resultados de nuestro trabajo van en esta misma línea: de los 4 virus estudiados, el VRS es el que se asocia con una menor prevalencia de asma, del 23%, frente al 41% de los VRS negativo. Además, parece que los episodios de sibilancias son más graves en los pacientes VRS negativo, ya que el 30% precisa ingreso hospitalario, frente al 17% de los VRS positivo.

Hasta la fecha no se conocen con exactitud los mecanismos que determinan una evolución distinta según el virus causante de la bronquiolitis, pero uno de los potencialmente implicados es la invasividad del virus que la produce. Aquellos virus más invasivos, como el VRS, tienen gran tendencia por sí mismos a inducir la aparición de sibilancias, y parecen infectar preferentemente a niños con alteración en la función pulmonar previa, en los que con la edad y el crecimiento de las vías aéreas va disminuyendo la aparición de sibilancias. Otros virus menos invasivos, como los rinovirus, inducen la aparición de sibilancias fundamentalmente en niños atópicos que presentan mayor predisposición intrínseca al desarrollo de las mismas^{1,344}.

Una de las limitaciones de nuestro trabajo es el tamaño muestral, principalmente en los grupos de bronquiolitis por virus distintos al VRS, que producen bronquiolitis con menor frecuencia. Este problema es especialmente acusado en el caso del HBoV, que por su tendencia a infectar niños más mayores y la alta tasa de coinfección que presenta, produce en pocos casos bronquiolitis como agente único. Sin embargo, a pesar de que nuestro estudio no tiene potencia suficiente para detectar diferencias significativas entre los cuatro virus estudiados, sí indica claramente que la evolución a largo plazo es peor en los niños con bronquiolitis por virus distintos al VRS, principalmente rinovirus y HBoV. Para poder conocer de forma detallada la evolución de los pacientes infectados por cada uno de los virus respiratorios, será necesario reclutar un alto número de pacientes en estudios multicéntricos.

Una limitación de algunos estudios que comparan pacientes VRS positivo y VRS negativo es que no han garantizado la exclusión de casos VRS positivo del grupo control³⁹⁷. Nuestra cohorte tiene varias fortalezas en este sentido, como son el haber realizado en todos los pacientes diagnóstico virológico por PCR, lo que nos ha permitido excluir con seguridad pacientes VRS positivo y coinfecciones. Además, en muchos de los trabajos de la literatura no se detalla la etiología de los casos VRS negativo, mientras que en nuestra serie sólo hemos incluido pacientes con infección única por rinovirus, hMPV o HBoV confirmada por PCR. Esto nos permite, con las limitaciones anteriormente mencionadas en cuanto al tamaño muestral, poder obtener algunas conclusiones y resultados específicos en cada uno de los virus estudiados.

Rinovirus

Aunque los rinovirus son los principales patógenos causantes de infección de vías respiratorias superiores e inferiores en el primer año de vida⁴⁰⁰, el VRS es el virus más frecuentemente relacionado con bronquiolititis grave, como observamos en los pacientes ingresados en el Hospital Severo Ochoa en las temporadas estudiadas. Si consideramos sólo aquellos con identificación de un único virus por PCR, el VRS representa dos tercios de los casos totales.

Sin embargo, el rinovirus parece asociarse con un mayor riesgo de sibilancias recurrentes y asma. Como se ha comentado en la introducción, en la última década se han realizado varios estudios de cohortes que han analizado la relación entre las infecciones por rinovirus en la infancia y el desarrollo posterior de asma, tanto en pacientes ambulatorios como ingresados.

En la cohorte del estudio COAST, que siguió de forma prospectiva a casi 300 niños con alto riesgo genético de asma, las infecciones con sibilancias causadas por rinovirus en los primeros años de vida fueron el principal factor de riesgo para sibilancias recurrentes a los 3 años y asma a los 6 años de edad, con un riesgo mayor que en el caso del VRS^{309,310}. En lactantes sanos no seleccionados según el riesgo de asma, las infecciones por rinovirus con sibilancias en el primer año de vida se asocian con mayor riesgo de sibilancias recurrentes a los 4 años³¹¹.

Este riesgo observado en los pacientes con infecciones por rinovirus tratadas ambulatoriamente se ha constatado también en los que precisan ingreso hospitalario. Antes de disponer de diagnóstico virológico mediante técnicas de PCR, el mayor riesgo de asma de los pacientes con bronquiolititis VRS negativa reflejaba indirectamente la relación entre bronquiolititis por rinovirus y asma³⁴⁴.

El desarrollo de las técnicas de PCR ha conducido a una mejoría notable en el diagnóstico de las infecciones por rinovirus en los últimos 15 años⁸⁸, y ha permitido analizar específicamente la evolución de estos pacientes. En la edad escolar, el antecedente de infección por rinovirus que precisó ingreso hospitalario en los primeros dos años de vida se asocia con mayor riesgo de asma respecto a niños también ingresados pero rinovirus negativos (52% frente a 15%)³⁰⁸. Estos resultados son similares a los de nuestros pacientes, en los que encontramos mayor frecuencia de asma

en aquellos con infección por rinovirus: 42%, frente a 29% en los rinovirus negativo. Además de este alto riesgo de asma, en los niños con infección por rinovirus observamos la mayor frecuencia de reingreso hospitalario de los pacientes estudiados, presentando más de un tercio episodios de broncoespasmo con ingreso en al menos una ocasión.

Los mecanismos exactos a través de los cuales las infecciones por rinovirus están implicadas en el desarrollo de asma no se conocen. Se han propuesto el daño del epitelio de la vía aérea, la inducción de fenómenos de inflamación y remodelado y la alteración de la respuesta inmune. Otros autores defienden que las infecciones por rinovirus identifican a los niños ya predispuestos al asma^{90,401}.

Las sibilancias por rinovirus se han relacionado con la sensibilización alérgica, la eosinofilia nasal y sistémica y la presencia de dermatitis atópica, lo que no se ha observado en otros virus respiratorios. La susceptibilidad a la infección y la atopia podría depender de las mismas alteraciones transitorias en la inmunidad durante la infancia temprana, lo que hace aún más difícil analizar la relación entre ambas y su impacto posterior en el desarrollo de asma. Se ha propuesto que existe un subgrupo de lactantes, con alergia temprana e inflamación eosinofílica de la vía aérea, que está particularmente predispuesto a las infecciones por rinovirus^{402,403}. En los pacientes incluidos en esta tesis, destaca una mayor frecuencia de alergia alimentaria en los niños con bronquiolitis por rinovirus. Sin embargo, esto no se observa en otros marcadores de atopia, como antecedentes familiares de atopia y asma, rinitis, dermatitis atópica, y pruebas cutáneas frente a neumoalergenos.

En los estudios de seguimiento a largo plazo de niños con sibilancias, la interacción entre la atopia y las infecciones respiratorias de vías bajas por rinovirus y su impacto en el desarrollo posterior de asma no están claros. Hyvärinen y Kusel observaron que la relación entre las infecciones respiratorias con sibilancias por rinovirus en los primeros dos años de vida y el desarrollo de asma a los 5-11 años era dependiente de la atopia de inicio precoz^{299,307}. Por el contrario, Jackson documentó posteriormente que las sibilancias por rinovirus constituyen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma a los 6 años³¹⁰.

Metapneumovirus

Los estudios post-bronquiolitis clásicos realizados en los países escandinavos y el Reino Unido incluyen a pacientes hospitalizados en las décadas de 1980 y 1990, momento en que no se disponía de técnicas de diagnóstico molecular por PCR, basándose el diagnóstico virológico en técnicas de detección de antígenos virales y serologías. Además, el descubrimiento del hMPV es posterior a la realización de estos trabajos, por lo que no nos proporcionan información específica sobre la evolución de estos pacientes.

Hasta la fecha, sólo existe un trabajo de seguimiento de niños con bronquiolitis por hMPV, realizado también en pacientes ingresados en el Hospital Severo Ochoa. En dicho estudio se observa, al igual que en los pacientes de esta tesis, una alta prevalencia de asma tras el ingreso por bronquiolitis por hMPV, que es incluso superior a la de los niños con antecedente de bronquiolitis por VRS. Aunque los resultados de ambos estudios van en la misma dirección, la prevalencia de asma es superior en el trabajo previo, lo que probablemente está condicionado por la menor edad de los pacientes que se estudiaron entonces (4 años de media frente a los 6 de los pacientes de esta tesis)³⁰.

En nuestros pacientes observamos una alta prevalencia de sibilancias recurrentes en los primeros años tras la bronquiolitis en todos los virus estudiados. Sin embargo, con el paso del tiempo estos episodios van disminuyendo y quedan los pacientes verdaderamente asmáticos. Es precisamente en estos niños de mayor edad donde observamos diferencias, con una evolución más favorable en el caso de VRS y hMPV.

Bocavirus

En el caso del HBoV existen también importantes dificultades para conocer la evolución a medio plazo de estos pacientes: la descripción del virus es muy reciente (2005), y además la tasa de coinfección es muy alta^{103,104}. Estos dos factores condicionan que hasta la fecha no dispongamos de estudios de seguimiento a medio plazo y que en nuestra serie sólo se hayan podido incluir 10 casos de bronquiolitis por HBoV.

Recientemente se ha publicado un estudio de seguimiento de pacientes ingresados por infección respiratoria por HBoV, pero presenta múltiples diferencias con nuestro trabajo que hacen que los resultados no sean comparables: incluye pacientes ingresados hasta los 5 años de edad, por lo que en muchos casos la infección por HBoV no es una bronquiolitis aguda, la muestra está formada por 15 pacientes de los cuales 7 presentan coinfecciones por otros virus (principalmente VRS), y el tiempo de seguimiento es de un año. En este estudio, 4 pacientes (27%) desarrollan sibilancias recurrentes⁴⁰⁴.

En la actualidad no disponemos de sistemas eficientes de cultivo *in vitro* de HBoV ni de modelos animales que permitan estudiar los mecanismos patogénicos por los que actúa este virus, pero parece emplear un mecanismo de evasión de la respuesta inmune bloqueando la producción de interferón beta⁴⁰⁵. En cuanto a las características clínicas, en niños ingresados por infección respiratoria el HBoV parece comportarse de forma similar al rinovirus, presentando menor tendencia a producir bronquiolitis que el VRS¹¹⁷. Estos datos podrían indicar que la invasividad del HBoV y el riesgo posterior de desarrollar sibilancias recurrentes son similares a los del rinovirus, en la línea de lo observado en nuestros pacientes: aquellos con bronquiolitis por rinovirus y HBoV son los que presentan mayor prevalencia de asma e ingresos por causa respiratoria.

En los pacientes con infección por HBoV incluidos en esta tesis encontramos un alto riesgo de asma, presente en la mitad de los niños. Sin embargo, dado el bajo número de casos, estos datos deben ser comprobados en estudios posteriores en los que se incluya un mayor número de pacientes.

Otros agentes etiológicos

En esta tesis hemos descrito la evolución a medio plazo de los pacientes hospitalizados por bronquiolitis causada por VRS, rinovirus, hMPV y HBoV. No hemos analizado otros virus que también pueden ser agentes causales de bronquiolitis, como parainfluenza, influenza y adenovirus por ser su frecuencia mucho menor. Por este mismo motivo, existen muchos menos datos en la literatura científica sobre la evolución de los pacientes con estas infecciones.

En pacientes ambulatorios no se ha observado relación entre infección respiratoria de vías bajas por virus parainfluenza en los primeros 3 años de vida y desarrollo posterior

de sibilancias recurrentes³⁰². No hay estudios publicados hasta la fecha sobre la evolución en cuanto a desarrollo de sibilancias recurrentes y asma de pacientes con bronquiolitis por virus influenza o adenovirus.

Tampoco se han incluido en este estudio los pacientes con coinfecciones, para poder valorar el efecto de cada virus de forma individual. Se estima que el 20-27% de los niños que ingresa por infecciones respiratorias bajas presenta coinfecciones, sin existir hasta la fecha datos claros sobre las características clínicas y la gravedad de la infección en estos pacientes³²⁴. En los niños ingresados en el Hospital Severo Ochoa en las temporadas de nuestro estudio, el 28% presentaba coinfecciones y no fue incluido en esta tesis.

VI. CONCLUSIONES

Los resultados anteriormente expuestos nos han permitido obtener las siguientes conclusiones:

- 1- El 83-100% de los niños que ingresa por bronquiolitis por VRS, rinovirus, hMPV o HBoV presenta al menos otro episodio posterior de sibilancias. La prevalencia de los episodios de sibilancias va disminuyendo cada año posterior a la bronquiolitis durante la época preescolar y al comienzo de la época escolar.
- 2- El 71-100% de los niños que ingresa por bronquiolitis por VRS, rinovirus, hMPV o HBoV presenta sibilancias recurrentes. La prevalencia de sibilancias recurrentes es similar en los cuatro virus estudiados.
- 3- Casi uno de cada 4 niños con antecedente de bronquiolitis grave precisa ingresar nuevamente por broncoespasmo.
- 4- La prevalencia de asma en niños de 4 a 10 años con antecedente de ingreso por bronquiolitis por VRS, rinovirus, hMPV o HBoV es del 23-42%. Dicha prevalencia es más de 6 veces superior a la de un grupo control de niños de la misma edad pero sin antecedente de bronquiolitis.
- 5- En los pacientes con 8 años de edad cumplidos con antecedente de bronquiolitis, el 27% continúa presentando asma. Esta prevalencia de asma a los 8-10 años es más de 10 veces superior a la de un grupo control de niños de la misma edad sin antecedente de bronquiolitis.
- 6- Los pacientes con antecedente de bronquiolitis VRS negativo presentan casi el doble de riesgo de asma que los pacientes VRS positivo. Los ingresos por broncoespasmo también son más frecuentes en los pacientes con antecedente de bronquiolitis grave VRS negativo comparados con los VRS positivo.
- 7- Los pacientes con antecedente de bronquiolitis por rinovirus presentan más frecuentemente asma e ingresos por broncoespasmo que aquellos con bronquiolitis por VRS.
- 8- Las alteraciones en la espirometría son poco frecuentes en los niños con antecedente de ingreso por bronquiolitis. Los resultados de dicha espirometría son similares en pacientes asmáticos y no asmáticos.

- 9- La sensibilización al menos a un aeroalergeno está presente en casi la mitad de los pacientes con antecedente de bronquiolitis que precisó ingreso. Esta sensibilización es más frecuente en niños con antecedente de dermatitis atópica, rinitis y alergia alimentaria, pero no se asocia a mayor prevalencia de sibilancias recurrentes ni asma.
- 10- En los pacientes ingresados por bronquiolitis, la alergia alimentaria se relaciona de forma independiente con el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes; y el antecedente de asma en la madre con la aparición de asma en el niño.

VII. REFERENCIAS

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
2. Suh DI, Koh YY. Early childhood wheezing: various natural courses and their relationship to later asthma. *Korean J Pediatr*. 2012;55:259-64.
3. McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child*. 1983;137:11-3.
4. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774-93.
5. Leader S, Kohlase K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2003;143:S127-132.
6. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282:1440-6.
7. Bonillo Perales A, DíezDelgado Rubio J, Ortega Montes A, Infante Márquez P, Jiménez Liria M, Batlles Garrido J, et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el ImpactRSV Study Group. *An Esp Pediatr*. 2000;53:527-32.
8. González García H, García García F, Fernández Alonso J, Izquierdo López B, Pino Vázquez A, Blanco Quirós A. Estudio clinicoepidemiológico de la bronquiolitis aguda. *An Esp Pediatr*. 2000;53:520-6.
9. Albernaz EP, Menezes AMB, César JA, Victora CG, Barros FC, Halpern R. Fatores de risco associados a hospitalizacao por bronquiolite aguda no periodo pos-neonatal. *Rev Saúde Pública*. 2003;37:485-93.
10. Ochoa Sangrador C, González de Dios J. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (II): epidemiología de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:222.e1-222.e26.
11. Smyth RL, Openshaw PJM. Bronchiolitis. *Lancet* 2006;368:312-22.
12. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:483-90.
13. Panickar JR, Dodd SR, Smyth RL, Couriel JM. Trends in deaths from respiratory illness in children in England and Wales from 1968 to 2000. *Thorax*. 2005;60:1035-8.
14. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med*. 2004;350:443-50.
15. Alonso A, Andres JM, Garmendia JR, Diez I, Gil JM, Ardura J. Bronchiolitis due to respiratory syncytial virus in hospitalized children: a study of seasonal rhythm. *Acta Paediatr*. 2007;96:731-5.
16. Hervás D, Reina J, Hervás JA. Meteorologic conditions and respiratory syncytial virus activity. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:e176-181.
17. Winther B, Hayden FG, Hendley JO. Picornavirus infections in children diagnosed by RT-PCR during longitudinal surveillance with weekly sampling: Association with symptomatic illness and effect of season. *J Med Virol*. 2006;78:644-50.

18. Calvo C, Casas I, García-García ML, Pozo F, Reyes N, Cruz N, et al. Role of rhinovirus C respiratory infections in sick and healthy children in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:717-20.
19. Peltola V, Söderlund-Venermo M, Jartti T. Human bocavirus infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:178-9.
20. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Vigilancia de la gripe en España temporada 2011-12. [consultado 29 marzo de 2013]; Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>
21. Fry AM, Curns AT, Harbour K, Hutwagner L, Holman RC, Anderson LJ. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1016-22.
22. García García ML, Aguilar Ruiz J, Echeverría Mayo JE, Calvo Rey C, Pinto Fuentes I, Ordobás Gabin M, et al. Infecciones por el virus parainfluenza tipo 4. *An Esp Pediatr*. 2002;57:116-20.
23. Vachon M-L, Dionne N, Leblanc E, Moisan D, Bergeron MG, Boivin G. Human Parainfluenza Type 4 Infections, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1755-8.
24. Fairchok MP, Martin ET, Kuypers J, Englund JA. A prospective study of parainfluenza virus type 4 infections in children attending daycare. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:714-6.
25. Reina J, Ferres F, Ballesteros F, Figuerola J, Mesquida X, Galmes M. Establecimiento de la probabilidad etiológica en las bronquioltis víricas de la población lactante. *Rev Esp Pediatr*. 2002;58:321-9.
26. Lynch JP 3rd, Fishbein M, Echavarria M. Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:494-511.
27. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99:883-7.
28. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15:111-8.
29. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child*. 2010;95:35-41.
30. García-García ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:458-64.
31. Chen Y-W, Huang Y-C, Ho T-H, Huang C-G, Tsao K-C, Lin T-Y. Viral etiology of bronchiolitis among pediatric inpatients in northern Taiwan with emphasis on newly identified respiratory viruses. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012 Oct 2 [Epub ahead of print].
32. Adcock PM, Stout GG, Hauck MA, Marshall GS. Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:842-6.
33. García CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010;126:e1453-1460.

34. Korppi M, Kotaniemi-Syrjänen A, Waris M, Vainionpää R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:995-9.
35. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191:382-6.
36. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:213-7.
37. Andréoletti L, Lesay M, Deschildre A, Lambert V, Dewilde A, Wattré P. Differential detection of rhinoviruses and enteroviruses RNA sequences associated with classical immunofluorescence assay detection of respiratory virus antigens in nasopharyngeal swabs from infants with bronchiolitis. *J Med Virol*. 2000;61:341-6.
38. Brouard J, Freymuth F, Vabret A, Jokic M, Guillois B, Duhamel JF. Co-infections virales lors des bronchiolites du nourrisson immunocompetent: etude prospective epidemiologique. *Arch Pediatr*. 2000;7 Suppl 3:531s-535s.
39. Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Geikowski T, Glatzel T, Lentze MJ, et al. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr*. 2006;165:467-75.
40. García-García ML, Calvo C, Pérez-Breña P, De Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:863-71.
41. Blount RE Jr, Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1956;92:544-9.
42. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg*. 1957;66:281-90.
43. Chanock RM, Kim HW, Vargosko AJ, Deleva A, Johnson KM, Cumming C, et al. Respiratory syncytial virus. I. Virus recovery and other observations during 1960 outbreak of bronchiolitis, pneumonia, and minor respiratory diseases in children. *JAMA*. 1961;176:647-53.
44. McClelland L, Hilleman MR, Hamparian VV, Ketler A, Reilly CM, Cornfeld D, et al. Studies of acute respiratory illnesses caused by respiratory syncytial virus. 2. Epidemiology and assessment of importance. *N Engl J Med*. 1961;264:1169-75.
45. Gardner PS, Elderkin FM, Wall AH. Serological study of respiratory syncytial virus infections in infancy and childhood. *Br Med J*. 1964;2:1570-3.
46. Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Jeffries BC, Pyles G, Reid JL, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. I. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. *Am J Epidemiol*. 1973;98:216-25.
47. Aguilar HC, Lee B. Emerging paramyxoviruses: molecular mechanisms and antiviral strategies. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e6.

48. Collins P, Chanock R, Murphy B. Respiratory Syncytial Virus. En: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE, editores. *Fields Virology*. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 1443-85.
49. Mufson MA, Orvell C, Rafnar B, Norrby E. Two distinct subtypes of human respiratory syncytial virus. *J Gen Virol*. 1985;66 (Pt 10):2111-24.
50. Sullender WM. Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:1-15.
51. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545-55.
52. Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:324-47.
53. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr*. 2003;143:S112-117.
54. Vicente D, Montes M, Cilla G, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect*. 2003;131:867-72.
55. Fjaerli H-O, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993-2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatr*. 2004;4:25.
56. Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child*. 2003;88:1065-9.
57. Müller-Pebody B, Edmunds WJ, Zambon MC, Gay NJ, Crowcroft NS. Contribution of RSV to bronchiolitis and pneumonia-associated hospitalizations in English children, April 1995-March 1998. *Epidemiol Infect*. 2002;129:99-106.
58. Fryzek JP, Martone WJ, Groothuis JR. Trends in chronologic age and infant respiratory syncytial virus hospitalization: an 8-year cohort study. *Adv Ther*. 2011;28:195-201.
59. Holman RC, Curns AT, Cheek JE, Bresee JS, Singleton RJ, Carver K, et al. Respiratory syncytial virus hospitalizations among American Indian and Alaska Native infants and the general United States infant population. *Pediatrics*. 2004;114:e437-444.
60. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289:179-86.
61. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:588-98.
62. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:5-9.
63. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med*. 1979;300:530-4.

-
64. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140:543-6.
65. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr*. 2000;137:865-70.
66. Carbonell-Estrany X, Quero J. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:874-9.
67. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1988;82:199-203.
68. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med*. 1986;315:77-81.
69. Fixler DE. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review. *Pediatr Cardiol*. 1996;17:163-8.
70. Bloemers BLP, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJB, Broers CJM, van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007;120:e1076-1081.
71. DiFranza JR, Masaquel A, Barrett AM, Colosia AD, Mahadevia PJ. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. *BMC Pediatr*. 2012;12:81.
72. McConnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child*. 1986;140:806-12.
73. Colosia AD, Masaquel A, Hall CB, Barrett AM, Mahadevia PJ, Yogev R. Residential crowding and severe respiratory syncytial virus disease among infants and young children: a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 2012;12:95.
74. Ballow M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res*. 1986;20:899-904.
75. Carpenter TC, Stenmark KR. Predisposition of infants with chronic lung disease to respiratory syncytial virus-induced respiratory failure: a vascular hypothesis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:S33-40.
76. Prais D, Schonfeld T, Amir J. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. *Pediatrics*. 2003;112:548-52.
77. Rotbart HA, Hayden FG. Picornavirus infections: a primer for the practitioner. *Arch Fam Med*. 2000;9:913-20.
78. Hendley JO. Clinical virology of rhinoviruses. *Adv Virus Res*. 1999;54:453-66.
79. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell*. 1989;56:839-47.
80. Ledford RM, Patel NR, Demenczuk TM, Watanyar A, Herbertz T, Collett MS, et al. VP1 sequencing of all human rhinovirus serotypes: insights into genus phylogeny and susceptibility to antiviral capsid-binding compounds. *J Virol*. 2004;78:3663-74.

81. Lamson D, Renwick N, Kapoor V, Liu Z, Palacios G, Ju J, et al. MassTag polymerase-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004-2005. *J Infect Dis.* 2006;194:1398-402.
82. Peltola V, Jartti T, Putto-Laurila A, Mertsola J, Vainionpää R, Waris M, et al. Rhinovirus infections in children: a retrospective and prospective hospital-based study. *J Med Virol.* 2009;81:1831-8.
83. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med.* 2002;112 Suppl 6A:4S-12S.
84. Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimäki M, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol.* 1998;36:539-42.
85. Miller EK, Lu X, Erdman DD, Poehling KA, Zhu Y, Griffin MR, et al. Rhinovirus-associated hospitalizations in young children. *J Infect Dis.* 2007;195:773-81.
86. Price WH. The isolation of a new virus associated with respiratory clinical disease in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1956;42:892-6.
87. Pelon W, Mogabgab WJ, Phillips IA, Pierce WE. A Cytopathogenic Agent Isolated from Naval Recruits with Mild Respiratory Illnesses. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957;94:262-7.
88. Brownlee JW, Turner RB. New developments in the epidemiology and clinical spectrum of rhinovirus infections. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20:67-71.
89. Jartti T, Jartti L, Ruuskanen O, Söderlund-Venermo M. New respiratory viral infections. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18:271-8.
90. Kieninger E, Fuchs O, Latzin P, Frey U, Regamey N. Rhinovirus infections in infancy and early childhood. *Eur Respir J.* 2013;41:443-52.
91. Ozcan C, Toyran M, Civelek E, Erkoçoğlu M, Altaş AB, Albayrak N, et al. Evaluation of respiratory viral pathogens in acute asthma exacerbations during childhood. *J Asthma.* 2011;48:888-93.
92. Tan WC. Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:21-6.
93. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7:719-24.
94. Van den Hoogen BG, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology.* 2002;295:119-32.
95. Van den Hoogen BG, Herfst S, Sprong L, Cane PA, Forleo-Neto E, de Swart RL, et al. Antigenic and genetic variability of human metapneumoviruses. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:658-66.
96. Williams JV, Wang CK, Yang C-F, Tollefson SJ, House FS, Heck JM, et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J Infect Dis.* 2006;193:387-95.
97. Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, Weinberg GA, Hall CB, Szilagyi PG, et al. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med.* 2013;368:633-43.

-
98. Bicer S, Giray T, Cöl D, Erda GC, Vitrinel A, Gürol Y, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr*. 2013;39:22.
99. Marcone DN, Ellis A, Videla C, Ekstrom J, Ricarte C, Carballal G, et al. Viral Etiology of Acute Respiratory Infections in Hospitalized and Outpatient Children in Buenos Aires, Argentina. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e105-10.
100. Hahn A, Wang W, Jaggi P, Dvorchik I, Ramilo O, Koranyi K, et al. Human metapneumovirus infections are associated with severe morbidity in hospitalized children of all ages. *Epidemiol Infect*. 2013;141:1-11.
101. Papenburg J, Hamelin M-È, Ouhoummane N, Carbonneau J, Ouakki M, Raymond F, et al. Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children. *J Infect Dis*. 2012;206:178-89.
102. Debur MC, Vidal LR, Stroparo E, Nogueira MB, Almeida SM, Takahashi GA, et al. Human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:173-9.
103. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:12891-6.
104. Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Söderlund-Venermo M. Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Virol*. 2012;22:46-64.
105. Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Ratcliff RM. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog*. 2009;5:e1000391.
106. Kapoor A, Slikas E, Simmonds P, Chieochansin T, Naeem A, Shaukat S, et al. A newly identified bocavirus species in human stool. *J Infect Dis*. 2009;199:196-200.
107. Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O, et al. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis*. 2010;201:1633-43.
108. Chow BDW, Ou Z, Esper FP. Newly recognized bocaviruses (HBoV, HBoV2) in children and adults with gastrointestinal illness in the United States. *J Clin Virol*. 2010;47:143-7.
109. Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, Keness Y, Wolf D, Amirav I, et al. Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:e7-e10.
110. Longtin J, Bastien M, Gilca R, Leblanc E, de Serres G, Bergeron MG, et al. Human bocavirus infections in hospitalized children and adults. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:217-21.
111. Von Linstow M-L, Høgh M, Høgh B. Clinical and epidemiologic characteristics of human bocavirus in Danish infants: results from a prospective birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:897-902.
112. Söderlund-Venermo M, Lahtinen A, Jartti T, Hedman L, Kemppainen K, Lehtinen P, et al. Clinical assessment and improved diagnosis of bocavirus-induced wheezing in children, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1423-30.
113. Brieu N, Guyon G, Rodière M, Segondy M, Foulongne V. Human bocavirus infection in children with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:969-73.

114. García-García ML, Calvo C, Pozo F, Pérez-Breña P, Quevedo S, Bracamonte T, et al. Human bocavirus detection in nasopharyngeal aspirates of children without clinical symptoms of respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:358-60.
115. Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HGM, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis*. 2007;44:904-10.
116. Vallet C, Pons-Catalano C, Mandelcwajg A, Wang A, Raymond J, Lebon P, et al. Human bocavirus: a cause of severe asthma exacerbation in children. *J Pediatr*. 2009;155:286-8.
117. Calvo C, García-García ML, Pozo F, Carvajal O, Pérez-Breña P, Casas I. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:677-80.
118. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza [Internet]. En: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*; 2012 [acceso 14 de abril de 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>.
119. Calvo C, García-García ML, Borrell B, Pozo F, Casas I. Prospective Study of Influenza C in Hospitalized Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:916-9.
120. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis*. 2002;185:147-52.
121. Munoz FM. Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Paediatr Respir Rev*. 2003;4:99-104.
122. Henrickson KJ. Parainfluenza Viruses. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:242-64.
123. Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, Poehling KA, Edwards KM, Griffin MR, et al. Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization. *J Pediatr*. 2009;154:694-9.
124. Tebruegge M, Curtis N. Adenovirus: an overview for pediatric infectious diseases specialists. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:626-7.
125. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2011 [Internet]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
126. Baiz N, Annesi-Maesano I. Is the asthma epidemic still ascending? *Clin Chest Med*. 2012;33:419-29.
127. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA) 2004 [Internet]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
128. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-43.
129. World Health Organization. The Global Burden of Disease 2004 Update. Geneva; 2008.
130. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351:1225-32.

131. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J*. 1996;9:687-95.
132. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, Kriebel D, Gore R, Punnett L. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J*. 2010;35:279-86.
133. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. *NCHS Data Brief*. 2012;(94):1-8.
134. Frieden TR. Forward: CDC Health Disparities and Inequalities Report - United States, 2011. *MMWR Surveill Summ*. 2011;60 Suppl:1-2.
135. Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud, año 2006 [Internet]. 2008 [acceso 21 abril de 2013]. Disponible en: <http://www.ine.es>.
136. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España*. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:659-66.
137. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:789-815.
138. Georas SN, Guo J, De Fanis U, Casolaro V. T-helper cell type-2 regulation in allergic disease. *Eur Respir J*. 2005;26:1119-37.
139. Robinson DS. Regulation: the art of control? Regulatory T cells and asthma and allergy. *Thorax*. 2004;59:640-3.
140. Slager RE, Hawkins GA, Li X, Postma DS, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma susceptibility and severity. *Clin Chest Med*. 2012;33:431-43.
141. Blumenthal MN. Genetic, epigenetic, and environmental factors in asthma and allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:69-73.
142. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun*. 2006;7:95-100.
143. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. 2007;448:470-3.
144. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010;363:1211-21.
145. Fang Q, Zhao H, Wang A, Gong Y, Liu Q. Association of genetic variants in chromosome 17q21 and adult-onset asthma in a Chinese Han population. *BMC Med Genet*. 2011;12:133.
146. Wjst M. ORMDL3--guilt by association? *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1579-81.
147. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, Graves PE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet*. 2011;43:887-92.

148. Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, et al. Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet.* 2011;7:e1002170.
149. Howard TD, Koppelman GH, Xu J, Zheng SL, Postma DS, Meyers DA, et al. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet.* 2002;70:230-6.
150. Holgate ST, Davies DE, Powell RM, Howarth PH, Haitchi HM, Holloway JW. Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistence mechanisms. *Eur Respir J.* 2007;29:793-803.
151. Kumar R. Prenatal factors and the development of asthma. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20:682-7.
152. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;129:735-44.
153. Pattenden S, Antova T, Neuberger M, Nikiforov B, De Sario M, Grize L, et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tob Control.* 2006;15:294-301.
154. Jaakkola JJK, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health.* 2004;94:136-40.
155. Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res.* 2006;7:3.
156. Skorge TD, Eagan TML, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS. The adult incidence of asthma and respiratory symptoms by passive smoking in uterus or in childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:61-6.
157. Li Y-F, Gauderman WJ, Conti DV, Lin P-C, Avol E, Gilliland FD. Glutathione S-transferase P1, maternal smoking, and asthma in children: a haplotype-based analysis. *Environ Health Perspect.* 2008;116:409-15.
158. Salam MT, Gauderman WJ, McConnell R, Lin P-C, Gilliland FD. Transforming growth factor- 1 C-509T polymorphism, oxidant stress, and early-onset childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1192-9.
159. Ramadas RA, Sadeghnejad A, Karmaus W, Arshad SH, Matthews S, Huebner M, et al. Interleukin-1R antagonist gene and pre-natal smoke exposure are associated with childhood asthma. *Eur Respir J.* 2007;29:502-8.
160. Devereux G, Turner SW, Craig LCA, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ, et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:499-507.
161. Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo CA Jr, et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:903-11.

162. Martindale S, McNeill G, Devereux G, Campbell D, Russell G, Seaton A. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:121-8.
163. Greenough A, Shaheen SO, Shennan A, Seed PT, Poston L. Respiratory outcomes in early childhood following antenatal vitamin C and E supplementation. *Thorax*. 2010;65:998-1003.
164. Fitzsimon N, Fallon U, O'Mahony D, Loftus BG, Bury G, Murphy AW, et al. Mothers' dietary patterns during pregnancy and risk of asthma symptoms in children at 3 years. *Ir Med J*. 2007;100:suppl 27-32.
165. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, et al. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax*. 2008;63:507-13.
166. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:788-95.
167. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LCA, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:853-9.
168. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:875-82.
169. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62:68-77.
170. Christesen HT, Elvander C, Lamont RF, Jørgensen JS. The impact of vitamin D in pregnancy on extraskeletal health in children: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91:1368-80.
171. Clinicaltrials.gov registry [Internet] [consultado el 24 de marzo de 2013]; Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856947>.
172. Clinicaltrials.gov registry [Internet] [consultado el 24 de marzo de 2013]; Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00920621>.
173. Kremmyda L-S, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, Miles EA, Calder PC. Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: a systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41:36-66.
174. Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc*. 2011;111:258-68.
175. Siltanen M, Kajosaari M, Pohjavuori M, Savilahti E. Prematurity at birth reduces the long-term risk of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:229-34.
176. Jaakkola JJK, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:823-30.
177. Dik N, Tate RB, Manfreda J, Anthonisen NR. Risk of physician-diagnosed asthma in the first 6 years of life. *Chest*. 2004;126:1147-53.

178. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev.* 2002;60:S19-25.
179. Curley AE, Sweet DG, MacMahon KJ, O'Connor CM, Halliday HL. Chorioamnionitis increases matrix metalloproteinase-8 concentrations in bronchoalveolar lavage fluid from preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F61-64.
180. Kumar R, Yu Y, Story RE, Pongracic JA, Gupta R, Pearson C, et al. Prematurity, chorioamnionitis, and the development of recurrent wheezing: a prospective birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:878-884.e6.
181. Håland G, Carlsen KCL, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med.* 2006;355:1682-9.
182. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, Panetta V, Tripodi S, Torre A, et al. Infectious and uterus related complications during pregnancy and development of atopic and nonatopic asthma in children. *Allergy.* 2004;59:99-106.
183. Xu B, Pekkanen J, Järvelin MR, Olsen P, Hartikainen AL. Maternal infections in pregnancy and the development of asthma among offspring. *Int J Epidemiol.* 1999;28:723-7.
184. Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, Henderson AJ, Heron JE, Burney PGJ, et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax.* 2002;57:958-63.
185. Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2008;37:583-90.
186. Persky V, Piorkowski J, Hernandez E, Chavez N, Wagner-Cassanova C, Vergara C, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:271-8.
187. Miller RL, Garfinkel R, Horton M, Camann D, Perera FP, Whyatt RM, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons, environmental tobacco smoke, and respiratory symptoms in an inner-city birth cohort. *Chest.* 2004;126:1071-8.
188. Rzehak P, Wijga AH, Keil T, Eller E, Bindselev-Jensen C, Smit HA, et al. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: Results from 8 European Birth Cohorts-a Global Allergy and Asthma European Network initiative. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1528-1536.e13.
189. Papoutsakis C, Priftis KN, Drakouli M, Prifti S, Konstantaki E, Chondronikola M, et al. Childhood overweight/obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113:77-105.
190. Jensen ME, Collins CE, Gibson PG, Wood LG. The obesity phenotype in children with asthma. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12:152-9.
191. Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. *Respirology.* 2012;17:412-21.
192. Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, Kirchner HL, Redline S. Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:659-64.
193. Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gíslason T, Norrman E, Olin AC, Jøgi R, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J.* 2004;24:116-21.

-
194. Schatz M, Camargo CA Jr. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:553-8.
195. Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec A-M, Giordanella J-P, et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:389-396.e4.
196. Duggan EM, Sturley J, Fitzgerald AP, Perry IJ, Hourihane JO. The 2002-2007 trends of prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in Irish schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:464-71.
197. Lødrup Carlsen KC, Håland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Pettersen M, Granum B, et al. Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. *Allergy.* 2006;61:454-60.
198. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest.* 2005;127:502-8.
199. Wright AL, Stern DA, Kauffmann F, Martinez FD. Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: the Tucson Children's Respiratory Study. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:318-25.
200. Barbee RA, Halonen M, Lebowitz M, Burrows B. Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;68:106-11.
201. Hibbert M, Lannigan A, Raven J, Landau L, Phelan P. Gender differences in lung growth. *Pediatr Pulmonol.* 1995;19:129-34.
202. Osman M, Tagiyeva N, Wassall HJ, Ninan TK, Devenny AM, McNeill G, et al. Changing trends in sex specific prevalence rates for childhood asthma, eczema, and hay fever. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:60-5.
203. Devenny A, Wassall H, Ninan T, Omran M, Khan SD, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in children in Aberdeen: questionnaire studies of a defined school population repeated over 35 years. *BMJ.* 2004;329:489-90.
204. Schatz M, Clark S, Emond JA, Schreiber D, Camargo CA Jr. Sex differences among children 2-13 years of age presenting at the emergency department with acute asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:523-9.
205. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax.* 2012;67:625-31.
206. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy.* 2008;63:47-57.
207. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy.* 2007;62 Suppl 84:1-41.
208. Lévesque B, Rhainds M, Ernst P, Grenier A-M, Kosatsky T, Audet N, et al. Asthma and allergic rhinitis in Quebec children. *Can Respir J.* 2004;11:343-8.

209. Peroni DG, Piacentini GL, Alfonsi L, Zerman L, Di Blasi P, Visona' G, et al. Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1349-54.
210. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, Lau S, Keil T, Wahn U, et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1170-1175.e2.
211. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:863-9.
212. Bugiani M, Carosso A, Migliore E, Piccioni P, Corsico A, Olivieri M, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy*. 2005;60:165-70.
213. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guénégou A, Bousquet J, Aubier M, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:86-93.
214. Moscato G, Vandenplas O, Gerth Van Wijk R, Malo JL, Quirce S, Walusiak J, et al. Occupational rhinitis. *Allergy*. 2008;63:969-80.
215. Braunstahl G-J. United airways concept: what does it teach us about systemic inflammation in airways disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:652-4.
216. Price D. Asthma and allergic rhinitis: Linked in treatment and outcomes. *Ann Thorac Med*. 2010;5:63-4.
217. Mallia P, Contoli M, Caramori G, Pandit A, Johnston SL, Papi A. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations. *Curr Pharm Des*. 2007;13:73-97.
218. Nystad W, Skrondal A, Magnus P. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma. *Int J Epidemiol*. 1999;28:882-7.
219. Nafstad P, Brunekreef B, Skrondal A, Nystad W. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics*. 2005;116:e255-262.
220. Caramori G, Papadopoulos N, Contoli M, Marku B, Forini G, Pauletti A, et al. Asthma: a chronic infectious disease? *Clin Chest Med*. 2012;33:473-84.
221. Torén K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common - a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med*. 2009;9:7.
222. Szram J, Cullinan P. Occupational asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:653-65.
223. Dykewicz MS. Occupational asthma: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:519-28.
224. Lemiere C, Ameille J, Boschetto P, Labrecque M, Pralong J-A. Occupational asthma: new deleterious agents at the workplace. *Clin Chest Med*. 2012;33:519-30.
225. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006;368:763-70.

226. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Gern JE, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:233-41.
227. Lin M, Stieb DM, Chen Y. Coarse particulate matter and hospitalization for respiratory infections in children younger than 15 years in Toronto: a case-crossover analysis. *Pediatrics*. 2005;116:e235-240.
228. Samoli E, Nastos PT, Paliatsos AG, Katsouyanni K, Priftis KN. Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: evidence of association and effect modification. *Environ Res*. 2011;111:418-24.
229. Gehring U, Wijga AH, Brauer M, Fischer P, de Jongste JC, Kerkhof M, et al. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:596-603.
230. McConnell R, Islam T, Shankardass K, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, et al. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school. *Environ Health Perspect*. 2010;118:1021-6.
231. Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, van Hage M, et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1013-9.
232. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, Pattemore PK, Ingham T, Fishwick D, et al. Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age. *J Pediatr*. 2012;160:991-996.e1.
233. Sonnenschein-van der Voort AMM, Jaddoe VWV, van der Valk RJP, Willemsen SP, Hofman A, Moll HA, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and childhood asthma-related symptoms. *Eur Respir J*. 2012;39:81-9.
234. Björkstén B, Äit-Khaled N, Innes Asher M, Clayton TO, Robertson C, ISAAC Phase Three Study Group. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6-7 year old children: ISAAC Phase Three. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39:318-25.
235. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, et al. Diet, wheeze, and atopy in school children in Menorca, Spain. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:480-5.
236. Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, Skypala I, Bibaki-Liakou V, Tzanakis N, et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax*. 2007;62:677-83.
237. Kaur B, Rowe BH, Arnold E. Vitamin C supplementation for asthma. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2009;(1):CD000993.
238. Shaheen SO, Newson RB, Rayman MP, Wong AP-L, Tumilty MK, Phillips JM, et al. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of selenium supplementation in adult asthma. *Thorax*. 2007;62:483-90.
239. Pearson PJK, Lewis SA, Britton J, Fogarty A. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomised placebo controlled trial. *Thorax*. 2004;59:652-6.
240. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J*. 1997;10:6-12.

241. Kim JL, Elfman L, Mi Y, Johansson M, Smedje G, Norbäck D. Current asthma and respiratory symptoms among pupils in relation to dietary factors and allergens in the school environment. *Indoor Air*. 2005;15:170-82.
242. Hodge L, Salome CM, Peat JK, Haby MM, Xuan W, Woolcock AJ. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust*. 1996;164:137-40.
243. Laerum BN, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Omenaas E, Gíslason T, Janson C, et al. Relationship of fish and cod oil intake with adult asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:1616-23.
244. Miyamoto S, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Matsunaga I, et al. Fat and fish intake and asthma in Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:103-9.
245. Foliaki S, Annesi-Maesano I, Tuuau-Potoi N, Waqatakirewa L, Cheng S, Douwes J, et al. Risk factors for symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: an ISAAC Phase III study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:799-806.
246. Nagel G, Linseisen J. Dietary intake of fatty acids, antioxidants and selected food groups and asthma in adults. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:8-15.
247. Sala-Vila A, Miles EA, Calder PC. Fatty acid composition abnormalities in atopic disease: evidence explored and role in the disease process examined. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1432-50.
248. Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2002;(3):CD001283.
249. Moreira A, Moreira P, Delgado L, Fonseca J, Teixeira V, Padrão P, et al. Pilot study of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:309-13.
250. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:52-58.e5.
251. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1342-9.
252. Hughes AM, Lucas RM, Ponsonby A-L, Chapman C, Coulthard A, Dear K, et al. The role of latitude, ultraviolet radiation exposure and vitamin D in childhood asthma and hayfever: an Australian multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:327-33.
253. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5:693-702.
254. Urry Z, Xystrakis E, Richards DF, McDonald J, Sattar Z, Cousins DJ, et al. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *J Clin Invest*. 2009;119:387-98.
255. Hartmann B, Heine G, Babina M, Steinmeyer A, Zügel U, Radbruch A, et al. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy*. 2011;66:540-8.
256. Laaksi I, Ruohola J-P, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:714-7.

257. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balci H, Nuhoğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:473-7.
258. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:563-7.
259. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169:384-90.
260. Clinicaltrials.gov registry [Internet] [consultado el 24 de marzo de 2013]; Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01248065>.
261. Clinicaltrials.gov registry [Internet] [consultado el 24 de marzo de 2013]; Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419262>.
262. Clinicaltrials.gov registry [Internet] [consultado el 24 de marzo de 2013]; Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00978315>.
263. Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, Holguín F, Aujla SJ, Celedón JC. Vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:124-32.
264. Hollams EM. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:228-34.
265. Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet.* 1999;353:450-4.
266. Kinra S, Davey Smith G, Jeffreys M, Gunnell D, Galobardes B, McCarron P. Association between sibship size and allergic diseases in the Glasgow Alumni Study. *Thorax.* 2006;61:48-53.
267. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax.* 1994;49:1189-91.
268. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med.* 2000;343:538-43.
269. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet.* 1999;354 Suppl 2:SII12-15.
270. Douwes J, Pearce N. Asthma and the westernization «package». *Int J Epidemiol.* 2002;31:1098-102.
271. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:70-7.
272. Crater DD, Heise S, Perzanowski M, Herbert R, Morse CG, Hulsey TC, et al. Asthma hospitalization trends in Charleston, South Carolina, 1956 to 1997: twenty-fold increase among black children during a 30-year period. *Pediatrics.* 2001;108:E97.
273. Heederik D, von Mutius E. Does diversity of environmental microbial exposure matter for the occurrence of allergy and asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:44-50.

274. Ege MJ, Mayer M, Normand A-C, Genuneit J, Cookson WOCM, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011;364:701-9.
275. Chen CM, Heinrich J. Re: Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2009;64:494-5.
276. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen K-H, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One*. 2012;7:e43214.
277. Kerkhof M, Wijga AH, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC, Aalberse RC, et al. Effects of pets on asthma development up to 8 years of age: the PIAMA study. *Allergy*. 2009;64:1202-8.
278. Gaffin JM, Spergel JM, Boguniewicz M, Eichenfield LF, Paller AS, Fowler JF Jr, et al. Effect of cat and daycare exposures on the risk of asthma in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:282-8.
279. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, Hill DJ, Hosking CS, Abramson MJ, et al. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:176484.
280. Mendell MJ, Mirer AG, Cheung K, Tong M, Douwes J. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect*. 2011;119:748-56.
281. Ayres JG, Forsberg B, Annesi-Maesano I, Dey R, Ebi KL, Helms PJ, et al. Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement. *Eur Respir J*. 2009;34:295-302.
282. Nair P, Dasgupta A, Brightling CE, Chung KF. How to diagnose and phenotype asthma. *Clin Chest Med*. 2012;33:445-57.
283. Hargreave FE, Nair P. The definition and diagnosis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1652-8.
284. Liñán Cortés S, Cobos Barroso N, Reverté Bover C. Exploración funcional respiratoria. En: *Protocolos de Neumología de la Asociación Española de Pediatría* [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2009 [acceso 20 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neumologia>.
285. Cockcroft DW, Davis BE. Diagnostic and therapeutic value of airway challenges in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9:247-53.
286. Taylor DR. Biomarkers of inflammation in asthma: a clinical perspective. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:620-9.
287. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1715-21.
288. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:231-7.
289. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax*. 2008;63 Suppl 4:iv1-121.

-
290. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:426-32.
291. Wilson NM. Wheezy bronchitis revisited. *Arch Dis Child*. 1989;64:1194-9.
292. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1403-6.
293. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32:1096-110.
294. Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32:545-54.
295. Martinez FD. The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37:249-51.
296. Gern JE. The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma. *J Virol*. 2010;84:7418-26.
297. Jackson DJ, Lemanske RF Jr. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30:513-22.
298. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, et al. The Severity-Dependent Relationship of Infant Bronchiolitis on the Risk and Morbidity of Early Childhood Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1055-1061.e1.
299. Kusel MMH, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1105-10.
300. Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:731-45.
301. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65:1045-52.
302. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-5.
303. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1123-9.
304. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368:1791-9.
305. Koponen P, Helminen M, Paasilta M, Luukkaala T, Korppi M. Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J*. 2011;39:76-80.

306. Valkonen H, Waris M, Ruohola A, Ruuskanen O, Heikkinen T. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a 3-year follow-up. *Allergy*. 2009;64:1359-65.
307. Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40:316-23.
308. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy--the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:66-71.
309. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:571-7.
310. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:667-72.
311. Van der Gughten AC, van der Zalm MM, Uiterwaal CSPM, Wilbrink B, Rossen JWA, van der Ent CK. Human Rhinovirus and Wheezing: Short and Long-Term Associations in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:827-33.
312. Coiras MT, Pérez-Breña P, García ML, Casas I. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol*. 2003;69:132-44.
313. Coiras MT, Aguilar JC, García ML, Casas I, Pérez-Breña P. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol*. 2004;72:484-95.
314. López-Huertas MR, Casas I, Acosta-Herrera B, García ML, Coiras MT, Pérez-Breña P. Two RT-PCR based assays to detect human metapneumovirus in nasopharyngeal aspirates. *J Virol Methods*. 2005;129:1-7.
315. Pozo F, García-García ML, Calvo C, Cuesta I, Pérez-Breña P, Casas I. High incidence of human bocavirus infection in children in Spain. *J Clin Virol*. 2007;40:224-8.
316. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8:483-91.
317. Aguinaga Ontoso I, Arnedo Pena A, Bellido J, Guillén Grima F, Suárez Varela MM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Grupo Español del Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)*. 1999;112:171-5.
318. Valle SOR, Kuschnir FC, Solé D, Silva MAV, Silva RI, Da Cunha AJLA. Validity and reproducibility of the asthma core International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire obtained by telephone survey. *J Asthma*. 2012;49:390-4.
319. Oliva Hernández C, Gómez Pastrana D, Sirvent Gómez J, Asensio de la Cruz O. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte I. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:393-406.

320. Zapletal A, Paul T, Samanek N. Die Bedeutung heutiger Methoden der Lungenfunktionsdiagnostik zur Feststellung einer Obstruktion der Atemwege bei Kindern und Jugendlichen. *Z Erkrank Atm-Org*. 1977;149:343-71.
321. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948-68.
322. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;48:48-82.
323. Trembath A, Laughon M. Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2012;39:585-601.
324. Mansbach JM, Camargo CA Jr. Respiratory viruses in bronchiolitis and their link to recurrent wheezing and asthma. *Clin Lab Med*. 2009;29:741-55.
325. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DFM, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics*. 2013;132:28-36.
326. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:700-6.
327. Damore D, Mansbach JM, Clark S, Ramundo M, Camargo CA Jr. Prospective multicenter bronchiolitis study: predicting intensive care unit admissions. *Acad Emerg Med*. 2008;15:887-94.
328. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PLP, EISL Study Group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:878-88.
329. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población Año 2011 [Internet] [consultado el 28 de agosto de 2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fe301&file=inebase&L=>.
330. Guiote-Domínguez MV, Muñoz-Hoyos A, Gutiérrez-Salmerón MT. Prevalencia de dermatitis atópica en escolares de Granada. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:628-38.
331. Sánchez-Lerma B, Morales-Chirivella FJ, Peñuelas I, Blanco Guerra C, Mesa Lugo F, Aguinaga-Ontoso I, et al. High prevalence of asthma and allergic diseases in children aged 6 to 7 years from the Canary Islands: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:383-90.
332. Suárez-Varela MM, García-Marcos Alvarez L, Kogan MD, González AL, Gimeno AM, Aguinaga-Ontoso I, et al. Climate and prevalence of atopic eczema in 6- to 7-year-old school children in Spain. ISAAC phase III. *Int J Biometeorol*. 2008;52:833-40.
333. Linneberg A, Simonsen JB, Petersen J, Stensballe LG, Benn CS. Differential effects of risk factors on infant wheeze and atopic dermatitis emphasize a different etiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:184-9.
334. Saunes M, Øien T, Dotterud CK, Romundstad PR, Storrø O, Holmen TL, et al. Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study. *BMC Pediatr*. 2012;12:168.
335. Van der Hulst AE, Klip H, Brand PLP. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:565-9.

336. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, García Hernández G, Aguinagua Ontoso I, González Díaz C, Morales Suárez-Varela M, et al. Tendencia temporal y variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 6-7 años de ocho áreas españolas, según el ISAAC. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:229-36.
337. Piippo-Savolainen E, Korppi M. Wheezy babies--wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing. *Acta Paediatr*. 2008;97:5-11.
338. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:230-9.
339. Pénard-Morand C, Raheison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, Charpin D, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy*. 2005;60:1165-71.
340. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguren N, Martínez-Moratalla J, et al. Cambios en la prevalencia de asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). *Arch Bronconeumol*. 2007;43:425-30.
341. Pérez Tarazona S, Alfonso Diego J, Amat Madramany A, Chofre Escrihuela L, Lucas Sáez E, Bou Monterde R. Incidencia y factores de riesgo de bronquitis sibilantes en los primeros 6 meses de vida en una cohorte de Alzira (Valencia). *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:19-29.
342. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D, ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol*. 2001;30:1473-84.
343. Korppi M, Reijonen T, Pöysä L, Juntunen-Backman K. A 2- to 3-year outcome after bronchiolitis. *Am J Dis Child*. 1993;147:628-31.
344. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics*. 2000;106:1406-12.
345. Murray M, Webb MS, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1992;67:482-7.
346. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:91-100.e3.
347. Bjerg A, Hedman L, Perzanowski MS, Platts-Mills T, Lundbäck B, Rönmark E. Family history of asthma and atopy: in-depth analyses of the impact on asthma and wheeze in 7- to 8-year-old children. *Pediatrics*. 2007;120:741-8.
348. Wennergren G, Hansson S, Engström I, Jodal U, Amark M, Brolin I, et al. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Paediatr*. 1992;81:40-5.
349. Kuikka L, Reijonen T, Remes K, Korppi M. Bronchial asthma after early childhood wheezing: a follow-up until 4.5-6 years of age. *Acta Paediatr*. 1994;83:744-8.
350. Gonzalez-Barcala F-J, Pertega S, Sampedro M, Lastres JS, Gonzalez MASJ, Bamonde L, et al. Impact of parental smoking on childhood asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:294-9.
351. Matheson MC, Allen KJ, Tang MLK. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:827-51.

352. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Hoekstra MO, Gerritsen J, et al. Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study. *Thorax*. 2009;64:604-9.
353. Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:49-54, 54.e1-3.
354. Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Infant feeding, solid foods and hospitalisation in the first 8 months after birth. *Arch Dis Child*. 2009;94:148-50.
355. Bachrach VRG, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:237-43.
356. Noble V, Murray M, Webb MS, Alexander J, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1997;76:315-9.
357. Wennergren G, Amark M, Amark K, Oskarsdóttir S, Sten G, Redfors S. Wheezing bronchitis reinvestigated at the age of 10 years. *Acta Paediatr*. 1997;86:351-5.
358. Korppi M, Kuikka L, Reijonen T, Remes K, Juntunen-Backman K, Launiala K. Bronchial asthma and hyperreactivity after early childhood bronchiolitis or pneumonia. An 8-year follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148:1079-84.
359. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi M. Wheezing requiring hospitalization in early childhood: predictive factors for asthma in a six-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:418-25.
360. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1501-7.
361. Burrows B, Knudson RJ, Lebowitz MD. The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis*. 1977;115:751-60.
362. Mikalsen IB, Halvorsen T, Øymar K. The outcome after severe bronchiolitis is related to gender and virus. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:391-8.
363. Fjaerli H-O, Farstad T, Rød G, Ufert GK, Gulbrandsen P, Nakstad B. Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr*. 2005;5:31.
364. Goksör E, Gustafsson PM, Alm B, Amark M, Wennergren G. Reduced airway function in early adulthood among subjects with wheezing disorder before two years of age. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:396-403.
365. Samet JM, Tager IB, Speizer FE. The relationship between respiratory illness in childhood and chronic air-flow obstruction in adulthood. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127:508-23.
366. Young S, O'Keefe PT, Arnott J, Landau LI. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1995;72:16-24.
367. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med*. 1988;319:1112-7.

368. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg C, Taussig LM. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. Group Health Medical Associates. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:312-6.
369. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, et al. The Relationship between Infant Airway Function, Childhood Airway Responsiveness, and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:921-7.
370. Håland G, Lødrup-Carlsen KC, Mowinckel P, Munthe-Kaas MC, Devulapalli CS, Bernsten S, et al. Lung function at 10 yr is not impaired by early childhood lower respiratory tract infections. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:254-60.
371. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007;370:758-64.
372. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1253-8.
373. Whitsett JA. Disorders of lung morphogenesis. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S248.
374. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H, et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:1129-35.
375. Gilliland F, Berhane K, McConnell R, Gauderman W, Vora H, Rappaport E, et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax*. 2000;55:271-6.
376. Sigurs N. A cohort of children hospitalised with acute RSV bronchiolitis: impact on later respiratory disease. *Paediatr Respir Rev*. 2002;3:177-83.
377. Goksör E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood--what happens then? *Acta Paediatr*. 2006;95:471-8.
378. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:661-675.
379. Sly PD, Boner AL, Björkstén B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet*. 2008;372:1100-6.
380. Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, Landau LI, Kendall GE, Holt PG, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2003;88:224-8.
381. Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P, et al. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol*. 2003;158:195-202.
382. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics*. 1995;95:500-5.
383. Venero Fernández SJ, Suárez Medina R, Mora Faife E de la C, García García G, Valle Infante ID, Gómez Marrero L, et al. Risk factors for wheezing in infants born in Cuba. *QJM*. 2013; Aug 7 [Epub ahead of print].

-
384. Dela Bianca A, Wandalsen G, Mallol J, Sole D. Risk factors for wheezing disorders in infants in the first year of life living in São Paulo, Brazil. *J Trop Pediatr*. 2012;58:501-4.
385. Bisgaard H, Szefer S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:723-8.
386. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67:976-97.
387. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Twiselton R, Matthews S, Arshad SH. The prevalence of asthma and wheezing illnesses amongst 10-year-old schoolchildren. *Respir Med*. 2002;96:163-9.
388. Wittig HJ, Glaser J. The relationship between bronchiolitis and childhood asthma; a follow-up study of 100 cases of bronchiolitis. *J Allergy*. 1959;30:19-23.
389. Ochoa Sangrador C, González de Dios J. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (VI): pronóstico en la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:354.e1-354.e34.
390. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:311-7.
391. Hyvärinen M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Korppi M. Teenage asthma after severe infantile bronchiolitis or pneumonia. *Acta Paediatr*. 2005;94:1378-83.
392. Mikalsen IB, Halvorsen T, Eide GE, Oymar K. Severe bronchiolitis in infancy: Can asthma in adolescence be predicted? *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:538-44.
393. Backman K, Piippo-Savolainen E, Ollikainen H, Koskela H, Korppi M. Increased asthma risk and impaired quality of life after bronchiolitis or pneumonia in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2013; Jul 8 [Epub ahead of print].
394. Goksör E, Alm B, Åmark M, Ekerljung L, Lundbäck B, Wennergren G. High risk of adult asthma following severe wheeze in early life. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:08.
395. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Early predictors for adult asthma and lung function abnormalities in infants hospitalized for bronchiolitis: a prospective 18- to 20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27:341-9.
396. Uijen JH, Schellevis FG, Bindels PJ, Willemsen SP, van der Wouden JC. Low hospital admission rates for respiratory diseases in children. *BMC Fam Pract*. 2010;11:76.
397. Régnier SA, Huels J. Association Between Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Infants and Respiratory Sequelae: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:820-6.
398. Escobar GJ, Masaquel AS, Li SX, Walsh EM, Kipnis P. Persistent recurring wheezing in the fifth year of life after laboratory-confirmed, medically attended respiratory syncytial virus infection in infancy. *BMC Pediatr*. 2013;13:97.
399. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:137-41.

400. Kusel MMH, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:680-6.
401. Goulding J, Snelgrove R, Saldana J, Didierlaurent A, Cavanagh M, Gwyer E, et al. Respiratory infections: do we ever recover? *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:618-25.
402. Jartti T, Gern JE. Rhinovirus-associated wheeze during infancy and asthma development. *Curr Respir Med Rev*. 2011;7:160-6.
403. Holt PG, Sly PD. Interactions between respiratory tract infections and atopy in the aetiology of asthma. *Eur Respir J*. 2002;19:538-45.
404. Deerojanawong J, Satdhabudha A, Prapphal N, Sritippayawan S, Samransamruajkit R. Incidence of recurrent wheezing in under 5-year-old human bocavirus infection during one year follow-up. *J Med Assoc Thai*. 2013;96:185-91.
405. Zhang Z, Zheng Z, Luo H, Meng J, Li H, Li Q, et al. Human bocavirus NP1 inhibits IFN- β production by blocking association of IFN regulatory factor 3 with IFNB promoter. *J Immunol*. 2012;189:1144-53.

VIII. ANEXOS

ANEXO A: EVALUACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



D. Ricardo Díaz Abad Secretario del CEIC del Hospital Universitario Severo Ochoa,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado:

“Bronquiolitis grave por virus respiratorios emergentes y desarrollo posterior de sibilancias recurrentes”

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea llevado a cabo por la **Dra. Cristina Calvo Rey** como investigadora principal, del Servicio de **Pediatría** del **Hospital Universitario Severo Ochoa**.

Además, se hace constar que:

1º. El CEIC, tanto en su composición, como en los PNTs cumple las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el RD 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

2º. La composición actual del CEIC es la siguiente:

D. Amparo Lucena Campillo	Presidenta, H. U Severo Ochoa
D ^a . Beatriz Medina Bustillo	Vicepresidenta. Atención Primaria
D. Ricardo Díaz Abad	Secretario Técnico, H. U Severo Ochoa.
D ^a . Ana López Martín	Vocal, H. U Severo Ochoa
D. Adolfo Ramos Luengo	Vocal H. U Severo Ochoa
D. Carlos González Juárez	Vocal, H. U Severo Ochoa
D ^a Ana Isabel Martín Cuesta	Vocal lego, H. U Severo Ochoa.
D. José Ignacio Rodríguez González	Vocal lego, Doctor en Derecho.
D ^a . M ^a Teresa Rodríguez Monje	Vocal, Atención Primaria
D ^a . Magdalena Gutiérrez Camacho	Vocal, Hospital Severo Ochoa.
D ^a . Lucía Llanos Jiménez	Vocal, Farmacólogo Clínico.
D. Sergio José Quevedo Teruel	Vocal, H. U Severo Ochoa
D. Miguel Cervero Jiménez	Vocal, Representante de la Comisión de Investigación H. U Severo Ochoa

Lo que firmo en Leganés a 26 de septiembre de 2012



Fdo.: Ricardo Díaz Abad

ANEXO B: DOCUMENTO DE INFORMACIÓN A LOS PADRES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Información para el paciente

Con esta información se le invita a tomar parte en un estudio clínico destinado a conocer la evolución clínica de los niños que precisaron ingreso por bronquiolitis grave en los primeros dos años de vida. Antes de que tome una decisión, nos gustaría informarle sobre por qué se está realizando el estudio y qué conlleva su participación. Por favor, tómese tiempo en leer esta información y no dude en preguntarnos si tiene alguna duda.

¿Por qué organizar un estudio de estas características?

Los niños que precisaron ingreso en los primeros dos años de vida por bronquiolitis tienen mayor riesgo de tener sibilancias recurrentes (“pitos en el pecho”) y asma durante la infancia. Parece que este riesgo depende de características propias del niño pero también del momento en que tiene la bronquiolitis y del virus que la produce.

En los últimos años se han identificado nuevos virus que también producen bronquiolitis (metapneumovirus, bocavirus) y en estos casos aún hay pocos datos de la evolución de los niños en los años siguientes al ingreso por bronquiolitis.

¿Qué implica este estudio?

Si usted acepta participar en este estudio, citaremos a su hijo para una evaluación en consulta. Inicialmente se le hará una encuesta para conocer los antecedentes del niño (si fue o no prematuro, tiene enfermedades o alergias previas), la situación familiar (contacto con animales, exposición a humo del tabaco, número y edad de hermanos) y la evolución posterior al ingreso por bronquiolitis (presencia de bronquitis o asma, necesidad de ingreso, tratamientos administrados).

Al niño se le realizará una exploración física, una espirometría y pruebas cutáneas de alergia a inhalantes. La espirometría dura unos 10 minutos y no es molesta para el niño ni tiene efectos secundarios. En caso de presentar alteraciones, puede ser necesario repetirla después de darle un medicamento broncodilatador (4 puff de salbutamol en cámara). Las pruebas cutáneas tardan pocos minutos y pueden ser algo molestas para el niño (si son positivas tendrá picor en la zona). El resultado se conoce a los 15 minutos. Las pruebas cutáneas de alergia son un procedimiento seguro, ya que se administran cantidades muy pequeñas de cada alérgeno. En casos excepcionales (0,001%) pueden aparecer reacciones sistémicas (que no afectan sólo a la piel), principalmente en pacientes menores de un año o con eccema. Si su hijo presenta lesiones de eccema activo no se le realizarán estas pruebas.

¿Por qué pedimos que deje a su hijo participar en este estudio?

Este estudio nos permitirá conocer mejor la evolución de los niños que ingresan por bronquiolitis en los primeros años de vida, y determinar si en las infecciones por algún virus en concreto es necesario llevar a cabo una vigilancia más estrecha.

También podremos identificar pacientes con alergia y/o asma y recomendarle seguimiento en la consulta de Neumología Infantil del hospital si su hijo lo precisa.

¿Tiene que dejar a su hijo participar?

Es decisión suya que su hijo participe o no. Si decide no dejar a su hijo participar, su decisión no influirá en el trato que reciba su hijo por parte del médico. Si decide que tome parte le será entregada esta hoja de información que deberá guardar y se le pedirá que firme el consentimiento que aparece al final de este documento. Será libre de abandonar el estudio en cualquier momento, sin dar ninguna explicación para ello. Esto no influirá en los cuidados médicos que usted o su hijo reciban.

¿Qué le supondrá a su hijo la participación?

Su hijo deberá acudir un día a las consultas de pediatría del Hospital Severo Ochoa. Si detectamos que tiene asma le ofreceremos la posibilidad de seguimiento en estas consultas.

¿Qué tiene que hacer?

Si desea participar, usted debe firmar el consentimiento y acudir con su hijo a la cita en consulta de pediatría del Hospital Severo Ochoa que le proporcionaremos telefónicamente.

¿Qué más necesita saber?

Si usted acepta que su hijo participe en el estudio toda la información recogida se mantendrá en estricta confidencialidad (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre desarrollada en el reglamento del Real Decreto 1720/2007 del 21 de diciembre). Ninguna información que identifique a su hijo será distribuida fuera del hospital. Si los resultados del estudio son publicados, la identidad de su hijo se mantendrá en secreto. Mediante la firma de este consentimiento informado, usted autoriza a estas personas para que tengan acceso a sus datos.

El investigador responsable podrá retirar a su hijo del estudio por las razones que él considere oportunas.

Todas las pruebas y procedimientos se realizarán gratuitamente.

¿Quién es responsable de este estudio?

Dra. Cristina Calvo Rey
Dra. M^a Luz García García
Dra. Teresa del Rosal Rabes

Teléfono: Secretaría de Pediatría 914818460
Dirección: Hospital Severo Ochoa
Unidad de Pediatría y Neonatología.
Avda. Orellana s/n.
28911 Leganés. Madrid

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Yo.....DNI:.....

En calidad de
(relación con el participante)

de.....
(nombre del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido la suficiente información sobre el estudio
- He hablado con:.....
(nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria. Comprendo que los resultados de la investigación serán publicados en revistas científicas (sin datos concretos de mi hijo).

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos

Y presto mi conformidad para que.....
(nombre del participante)
participe en este estudio.

Firma del representante:

Fecha:

Firma del investigador:

Fecha:

ANEXO C: CUESTIONARIO CLÍNICOEPIDEMIOLÓGICO REALIZADO EN EL GRUPO DE CASOS

IDENTIFICACIÓN

Fecha de Ingreso:

Fecha de nacimiento:

Edad actual:

Sexo:

Motivo de ingreso:

GEA

Bronquiol.

Virus:

A Personales:

- Prematuridad: sem DBP: SI/NO VM: SI/NO
- D. Atópica: SI/NO Rinitis: SI/NO
- Alergias alimentarias: SI/NO Otros:

Afamiliares 1º grado:

Nº hermanos < 5 años:

ASMA:

madre

padre

hermanos

Atopia/alergias:

madre

padre

hermanos

Tabaco madre (nº):

Tabaco padre (nº):

Tabaco madre BQL (nº):

Tabaco padre BQL (nº):

Tabaco embarazo (nº):

Animales: SI/NO

¿Cuál?

Acudió a guardería: SI/NO

LM: SI/NO Duración:

Recibió profilaxis con Vit D: SI/NO

Tiempo:

Episodios de broncoespasmo: SI/NO (necesidad de broncodilatadores)

Número de episodios al año:

¿Ha precisado ingreso por este motivo? SI/NO Número de ingresos:

¿Ha precisado tratamiento de mantenimiento?: SI / NO

Budesonida SI/NO

Duración (meses)

Montelukast SI/NO

Duración (meses)

Otros

Duración (meses)

¿El niño tiene síntomas intercrisis? SI/NO

ANEXO D: CUESTIONARIO ISAAC ORIGINAL

1 ¿Alguna vez ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en el pasado?

Si ☐

No ☐

SI HAS CONTESTADO "NO" POR FAVOR, SALTA A LA PREGUNTA 6

2 ¿Ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

SI HAS CONTESTADO "NO" POR FAVOR, SALTA A LA PREGUNTA 6

3 ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho ha tenido su hijo en los últimos doce meses?

Ninguno ☐

1 a 3 ☐

4 a 12 ☐

Más de 12 ☐

4 ¿Cuántas veces se has despertado su hijo por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos doce meses?

Nunca se ha levantado con pitos ☐

Menos de una noche por semana ☐

Una o más noches por semana ☐

5 Los silbidos o pitos en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas haya tenido que parar para respirar, en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

6 ¿Alguna vez ha tenido asma su hijo?

Si ☐

No ☐

7 ¿Ha notado que su hijo tenga pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

8 ¿Ha tenido su hijo tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho, en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

ANEXO E: CUESTIONARIO ISAAC MODIFICADO PARA EL PRESENTE ESTUDIO Y REALIZADO EN EL GRUPO CONTROL

FECHA
IDENTIFICACIÓN

FECHA NAC.
SEXO

EDAD (AÑOS)
PREMATURO: SÍ/NO

1 ¿Alguna vez ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en el pasado?

Si ☐

No ☐

SI HAS CONTESTADO "NO", SALTA A LA PREGUNTA 6

2 ¿Ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

SI HAS CONTESTADO "NO", SALTA A LA PREGUNTA 6

3 ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho ha tenido su hijo en los últimos 12 meses?

Ninguno ☐

1 a 3 ☐

4 a 12 ☐

Más de 12 ☐

4 ¿Cuántas veces se has despertado su hijo por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos 12 meses?

Nunca se ha levantado con pitos ☐

Menos de una noche por semana ☐

Una o más noches por semana ☐

5 Los silbidos o pitos en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas haya tenido que parar para respirar, en los últimos 12 meses?

Si ☐

No ☐

6 ¿Alguna vez ha tenido asma su hijo?

Si ☐

No ☐

7 ¿Ha notado que su hijo tenga pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos 12 meses?

Si ☐

No ☐

8 ¿Ha tenido su hijo tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho, en los últimos 12 meses?

Si ☐

No ☐

EN NIÑOS QUE CONTESTAN SÍ A LA PREGUNTA 1 ó 6:

- Edad en el primer episodio de sibilancias:

- Número de episodios de sibilancias al año:

- ¿Ha precisado ingreso por este motivo? SI/NO
Número de ingresos:

- ¿Ha precisado tratamiento de mantenimiento?: SI / NO

Budesonida SI/NO

Duración (meses)

Montelukast SI/NO

Duración (meses)

Otros

Duración (meses)

IX. ÍNDICE ANTROPONÍMICO

- Bacharier, Leonard B.: 134, 138.
- Burrows, Benjamin: 138.
- Glaser, Jerome: 144.
- Huels, Jasper: 148.
- Hyvärinen, Mari K.: 151.
- Jackson, Daniel J.: 151.
- Kotaniemi-Syrjänen, Anne: 59.
- Kusel, Merci M. H.: 151.
- Murray, M. : 145.
- Régnier, Stéphane A.: 148.
- Sigurs, Nele: 58, 136, 140, 148.
- Stein, Renato T.: 58.
- Van den Hoogen, Bernadette G.: 35.
- Wittig, Heinz J.: 144.
- Zapletal, Alois: 76.